

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 513 965**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07F 9/58 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2005 E 05748073 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014 EP 1753738**

54 Título: **Compuestos pirroles como inhibidores de proteínas cinasas ERK y composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos**

30 Prioridad:

14.05.2004 US 571309 P

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

27.10.2014

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US**

72 Inventor/es:

**MARTINEZ-BOTELLA, GABRIEL;
HALE, MICHAEL R.;
MALTAIS, FRANÇOIS;
TANG, QING y
STRAUB, JUDITH**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 513 965 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

Compuestos pirroles como inhibidores de proteínas cinasas ERK y composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos

5 **Área técnica de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de las proteínas cinasas. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen los compuestos de la invención y métodos de uso de las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

10 **Antecedentes de la invención**

15 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto auxiliada en gran medida en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas a enfermedades que son el objetivo. Una clase importante de enzimas que ha sido objeto de un extenso estudio es la de las proteínas cinasas.

20 Las proteínas cinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de diversos procesos de transducción de la señal dentro de la célula. (Véase, Hardie, G. y Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book*, I y II, Academic Press, San Diego, CA). Se cree que las proteínas cinasas han evolucionado de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las cinasas tienen un dominio catalítico similar de 250 a 300 aminoácidos. Las cinasas se pueden categorizar en familias por los sustratos a los que fosforilan (p. ej., proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que corresponden generalmente a los de cada una de esas familias de cinasas (véase, por ejemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., *FASEB J.*, 9:576-596 (1995); Knighton et al., *Science*, 253:407-414 (1991); Hiles et al., *Cell*, 70:419-429 (1992); Kunz et al., *Cell*, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos et al., *EMBO J.*, 13:2352-2361 (1994)).

30 En general, las proteínas cinasas actúan de mediadores en la señalización intracelular al efectuar una transferencia de fosforilo desde un nucleósido trifosfato a un aceptor de proteína que está implicado en una vía de señalización. Estas fosforilaciones actúan como interruptores moleculares de encendido/apagado que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. Estas fosforilaciones son en última instancia activadas en respuesta a diversos estímulos extracelulares y otros. Los ejemplos de dichos estímulos incluyen señales de estrés ambiental y químico (por ej., shock osmótico, shock de calor, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana y H₂O₂), citocinas (por ej., interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral a (TNF-α)), y factores de crecimiento (por ej., factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con la multiplicación celular, la migración, la diferenciación, la secreción de hormonas, la activación de los factores de transcripción, la contracción muscular, el metabolismo de la glucosa, el control de la síntesis de proteínas y la regulación del ciclo celular.

40 Muchas enfermedades están asociadas a respuestas celulares anómalas activadas por acontecimientos mediados por proteínas cinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, osteopatías, enfermedades metabólicas, neuropatías y enfermedades neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades hormonales. En consecuencia, se ha hecho un esfuerzo importante en la química medicinal por encontrar inhibidores de las proteínas cinasas que sean eficaces como agentes terapéuticos. No obstante, considerando la ausencia de opciones de tratamiento disponibles en la actualidad para la mayoría de las afecciones asociadas a la proteínas cinasas, existe todavía una gran necesidad de nuevos agentes terapéuticos que inhiban estas proteínas diana.

50 Las células de mamíferos responden a estímulos extracelulares activando cascadas de señalización que son mediadas por miembros de la familia de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAP), que incluyen las cinasas reguladas por señal extracelular (ERK), las cinasas p38 MAP y las cinasas c-Jun N-terminal (JNK). Las cinasas MAP (MAPK) son activadas por diversas señales que incluyen factores de crecimiento, citocinas, radiación UV e inductores de estrés. Las MAPK son serina/treonina cinasas y su activación se produce por fosforilación dual de treonina y tirosina en el segmento Thr-X-Tyr del bucle de activación. Las MAPK fosforilan varios sustratos incluidos factores de transcripción, que a su vez regulan la expresión de conjuntos de genes específicos y así median una respuesta específica al estímulo.

60 ERK2 es una proteína cinasa ampliamente distribuida que alcanza su máxima actividad cuando tanto Thr183 como Tyr185 son fosforiladas por la MAP cinasa cinasa, MEK1 (Anderson et al., 1990, *Nature* 343, 651; Crews et al., 1992, *Science* 258, 478). Luego de la activación, ERK2 fosforila muchas proteínas reguladoras, incluidas las proteínas cinasas Rsk90 (Bjorbaek et al., 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848) y MAPKAP2 (Rouse et al., 1994, *Cell* 78, 1027), y factores de transcripción como ATF2 (Raingeaud et al., 1996, *Mol. Cell Biol.* 16, 1247), Elk-1 (Raingeaud et al. 1996), c-Fos (Chen et al., 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10952) y c-Myc (Oliver et al., 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 210, 162). ERK2 también es un objetivo posterior de las rutas dependientes de Ras/Raf (Moodie et al., 1993, *Science* 260, 1658) y transmite las señales de estas proteínas potencialmente oncógenas. Se ha demostrado

que ERK2 desempeña un papel fundamental en el control negativo de la multiplicación de las células del cáncer de mama (Frey y Mulder, 1997, *Cancer Res.* 57, 628) y se ha informado de hiperexpresión de ERK2 en cáncer de mama humano (Sivaraman et al., 1997, *J Clin. Invest.* 99, 1478). También se ha implicado a ERK2 activada en la proliferación de células de músculo liso estimuladas por endotelina en las vías respiratorias, lo que sugiere un papel de esta cinasa en el asma (Whelchel et al., 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 589).

La sobreexpresión de receptores tirosina cinasas como EGFR y ErbB2 (Arteaga CL, 2002, *Semin Oncol.* 29, 3-9; Eccles SA, 2001, *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 6:393-406; Mendelsohn J & Baselga J, 2000, *Oncogene* 19, 6550-65), así como mutaciones activantes en las proteínas Ras GTPasas (Nottage M & Siu LL, 2002, *Curr Pharm Des* 8, 2231-42; Adjei AA, 2001, *J Natl Cancer Inst* 93, 1062-74) o los mutantes B-Raf (Davies H. et al., 2002, *Nature* 417, 949-54; Brose et al., 2002, *Cancer Res* 62, 6997-7000) son importantes contribuyentes al cáncer humano. Estas alteraciones genéticas se correlacionan con un mal pronóstico clínico y resultan en la activación de la cascada de transducción de señal Raf-1/2/3 - MEK1/2 - ERK1/2 en un amplio grupo de tumores humanos. ERK activada (es decir ERK1 y/o ERK2) es una molécula de señalización central que ha sido asociada al control de la proliferación, la diferenciación, la supervivencia celular independiente del anclaje y la angiogénesis, contribuyendo a varios procesos que son importantes para la formación y el avance de los tumores malignos. Estos datos sugieren que un inhibidor de ERK1/2 ejercerá actividad pleiotrópica, por ejemplo efectos preapoptóticos, antiproliferativos, antimetastásicos y antiangiogénicos, y ofrecerá una oportunidad terapéutica contra un amplio grupo de tumores humanos.

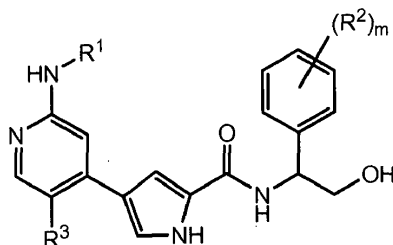
Existe un creciente cuerpo de evidencia que implica la activación constitutiva de la ruta ERK MAPK en el comportamiento oncógeno de determinados cánceres. Se encuentran mutaciones activantes de Ras en ~30% de todos los cánceres, con algunos, como cáncer pancreático (90%) y de colon (50%), que ostentan tasas particularmente altas de mutación (ref). También se han identificado mutaciones de Ras en 9-15% de los melanomas, pero las mutaciones somáticas de sentido erróneo en B-Raf que confieren activación constitutiva son más frecuentes y se encuentran en 60-66% de los melanomas malignos. Las mutaciones activantes de Ras, Raf y MEK son capaces de transformar oncógenamente los fibroblastos *in vitro*, y las mutaciones de Ras o Raf conjuntamente con la pérdida de un gen supresor de tumores (por ej. p16INK4A) pueden causar un desarrollo espontáneo del tumor *in vivo*. Se ha demostrado una mayor actividad de ERK en estos modelos y también ha sido comunicada ampliamente en tumores humanos apropiados. En el melanoma, la elevada actividad basal de ERK resultante de las mutaciones B-Raf o N-Ras o la activación del factor de crecimiento autocrino está bien documentada y se ha asociado al crecimiento tumoral rápido, a mayor supervivencia celular y a resistencia a la apoptosis. Además, la activación de ERK se considera una fuerza conductora importante detrás del comportamiento altamente metastásico del melanoma asociado a una mayor expresión tanto de proteasas degradantes de la matriz extracelular como de integrinas que promueven la invasión así como de la disminución de las moléculas de adhesión E-cadherina que normalmente median las interacciones de los queratinocitos para controlar el crecimiento de los melanocitos. Estos datos considerados en conjunto, señalan a ERK como un objetivo terapéutico promisorio para el tratamiento del melanoma, una enfermedad intratable en la actualidad.

WO 03/091246 se refiere a compuestos pirroles heterocíclicos, útiles como inhibidores de la proteína cinasa ERK, a composiciones que contienen dichos compuestos y a su uso en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades.

WO 02/064586 se refiere a compuestos pirazoles, útiles como inhibidores de la proteína cinasa ERK, a composiciones que contienen dichos compuestos y a su uso en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades.

Resumen de la invención

Se ha encontrado en la actualidad que los compuestos de esta invención y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son eficaces como inhibidores de la proteína cinasa ERK. Estos compuestos tienen la fórmula general I:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^1 , R^2 y R^3 son los definidos más adelante.

Estos compuestos y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son útiles para tratar o atenuar la gravedad de diversos trastornos, especialmente trastornos proliferativos como el cáncer.

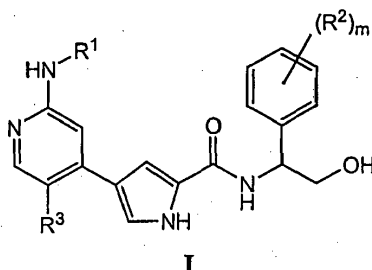
Los compuestos provistos por esta invención también son útiles para el estudio de las cinasas en fenómenos biológicos y patológicos y el estudio de las vías de transducción intracelular de señales mediadas por dichas cinasas, y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de las cinasas.

5 Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención

1. Descripción general de los compuestos de la invención:

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:

10



o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el cual:

15

R^1 es un grupo C_{1-6} alifático, en el que R^1 está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos elegidos independientemente entre -OR o $-C_{1-3}$ haloalquilo;
 cada R es independientemente hidrógeno o C_{1-4} alifático;
 cada R^2 es independientemente R, fluoro o cloro;
 m es 0, 1 o 2; y
 R^3 es hidrógeno, C_{1-3} alifático, fluoro o cloro.

20

2. Compuestos y definiciones:

25

Los compuestos de esta invención incluyen los descritos precedentemente en general, y se ilustran además mediante las clases, subclases y especies dadas a conocer en este documento. Según se usa en este documento, se aplicarán las definiciones siguientes a menos que se indique lo contrario. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de conformidad con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, otros principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

30

35

Según se usa en este documento, el término "profármaco" se refiere a un derivado de una molécula de fármaco precursora que requiere transformación dentro del organismo para liberar el principio activo, y que tiene mejores propiedades físicas y/o de liberación respecto a la molécula de fármaco precursora. Los profármacos se diseñan para mejorar propiedades farmacéuticas y/o farmacocinéticas asociadas a la molécula de fármaco precursora. La ventaja de un profármaco se basa en sus propiedades físicas, como mayor solubilidad en agua para la administración parenteral a pH fisiológico en comparación con el fármaco precursor, o que aumenta la absorción en el tubo digestivo, o que puede aumentar la estabilidad del fármaco en el almacenamiento a largo plazo. En los últimos años se han explorado varios tipos de derivados biorreversibles para utilizar en el diseño de profármacos. El uso de ésteres como un tipo de profármaco para fármacos que contienen una función carboxilo o hidroxilo es conocido en el área, como se describe por ejemplo en "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Interaction" Richard Silverman, publicado por Academic Press (1992).

40

45

Según se describe en este documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, como los que se ilustran en general antes, o como se ejemplifican mediante clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se utiliza indistintamente con la frase "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente", o no, alude al reemplazo de los radicales hidrógeno de una determinada estructura por el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura determinada pueda ser sustituida con más de un sustituyente elegido de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición.

50

55

Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferentemente las que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", según se usa en este documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando son sometidos a las condiciones para permitir su producción, detección y preferentemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos dados a conocer en este documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente

factible es aquel que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menor, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

5 El término "alifático" o la expresión "grupo alifático" según se usan en este documento, significan una cadena lineal (es decir no ramificada) o ramificada, una cadena de hidrocarburo sustituida o sin sustituir que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en este documento como "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. En ciertas realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1 a 6 átomos de carbono alifáticos, y aún en otras realizaciones los grupos alifáticos contienen de 1 a 4 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C₃-C₆ monocíclico completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo o alquinilo, lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir, y sus híbridos como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término "insaturado", según se usa en este documento, significa que un grupo tiene una o más unidades de insaturación.

20 Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" significan alquilo, alquenilo o alcoxi, según el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

25 El término "arilo" empleado solo o como parte de un grupo más grande como un "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, donde al menos un anillo del sistema es aromático y donde cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros. El término "arilo" se puede usar indistintamente con la expresión "anillo arilo".

30 Un grupo arilo (incluidos aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y análogos) o heteroarilo (incluidos heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y análogos) puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se eligen entre halógeno; R^o; OR^o; SR^o; 1,2-metilenodioxi, 1,2-etilenodioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R^o; (CH₂)₁₋₂(Ph), opcionalmente sustituido con R^o; CH=CH(Ph), opcionalmente sustituido con R^o; NO₂; CN; N(R^o)₂; NR^oC(O)R^o; NR^oC(O)N(R^o)₂; NR^oCO₂R^o; -NR^oNR^oC(O)R^o; NR^oNR^oC(O)N(R^o)₂; NR^oNR^oCO₂R^o; C(O)C(O)R^o; C(O)CH₂C(O)R^o; CO₂R^o; C(O)R^o; C(O)N(R^o)₂; OC(O)N(R^o)₂; S(O)₂R^o; SO₂N(R^o)₂; S(O)R^o; NR^oSO₂N(R^o)₂; NR^oSO₂R^o; C(=S)N(R^o)₂; C(=NH)-N(R^o)₂; o (CH₂)₀₋₂NHC(O)R^o donde en cada aparición independiente de R^o se elige entre hidrógeno, C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido, un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir, fenilo, O(Ph) o CH₂(Ph), o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R^o, en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomados juntos con el átomo o los átomos a los cuales el grupo R^o está unido, forman un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene 0-4 heteroátomos elegidos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^o se eligen entre NH₂, NH(C₁₋₄ alifático), N(C₁₋₄ alifático)₂, halógeno, C₁₋₄ alifático, OH, O(C₁₋₄ alifático), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alifático), O(haloC₁₋₄ alifático) o haloC₁₋₄ alifático, donde cada uno de los grupos C₁₋₄ alifáticos precedentes de R^o no está sustituido.

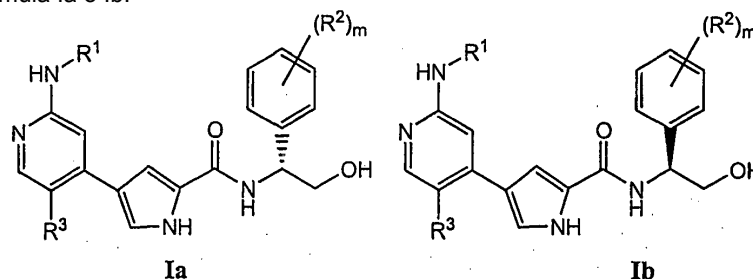
45 Un grupo alifático o heteroalifático o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático se eligen entre los enumerados antes para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo e incluyen además los siguientes: =O, =S, =NNHR^{*}, =NN(R^{*})₂, =NNHC(O)R^{*}, =NNHCO₂(alquil), =NNHSO₂(alquil) o =NR^{*}, donde cada R^{*} se elige independientemente entre hidrógeno o un C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^{*} se eligen entre NH₂, NH(C₁₋₄ alifático), N(C₁₋₄ alifático)₂, halógeno, C₁₋₄ alifático, OH, O(C₁₋₄ alifático), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alifático), O(haloC₁₋₄ alifático) o haloC₁₋₄ alifático, donde cada uno de los grupos C₁₋₄ alifáticos precedentes de R^{*} no está sustituido.

55 Los sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se eligen entre R⁺, N(R⁺)₂, C(O)R⁺, CO₂R⁺, C(O)C(O)R⁺, C(O)CH₂C(O)R⁺, SO₂R⁺, SO₂N(R⁺)₂, C(=S)N(R⁺)₂, C(=NH)-N(R⁺)₂ o NR⁺SO₂R⁺; donde R⁺ es hidrógeno, un C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, O(Ph) opcionalmente sustituido, CH₂(Ph) opcionalmente sustituido, (CH₂)₁₋₂(Ph) opcionalmente sustituido; CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido; o un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir que tiene uno a cuatro heteroátomos elegidos independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R⁺, en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomados junto con el átomo o los átomos a los cuales cada grupo R⁺ está unido, forman un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3-8 miembros que tiene 0-4 heteroátomos elegidos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático o el anillo fenilo de R⁺ se eligen entre NH₂, NH(C₁₋₄ alifático), N(C₁₋₄ alifático)₂, halógeno, C₁₋₄ alifático, OH, O(C₁₋₄ alifático), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alifático), O(haloC₁₋₄ alifático) o halo (C₁₋₄ alifático), donde cada uno de los grupos C₁₋₄ alifáticos precedentes de R⁺ no está sustituido.

Salvo indicación en contrario, las estructuras descritas también están destinadas a incluir todos los isómeros (por ejemplo, enantiómeros, diastereoisómeros e isómeros geométricos (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace (Z) y (E), y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por consiguiente, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas de enantiómeros, diastereoisómeros e isómeros geométricos (o conformacionales) de los compuestos de la presente invención están comprendidos por el alcance de la misma. A menos que se indique lo contrario, todos los tautómeros de los compuestos de la invención están comprendidos por el alcance de ésta. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras descritas en este documento también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras de la presente, excepto por el remplazo de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el remplazo de un átomo de carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , están comprendidos por el alcance de la invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

3. Descripción de los ejemplos de compuestos:

Según una de las realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I en la que dicho compuesto tiene la fórmula Ia o Ib:



o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde cada m y grupos R^1 , R^2 y R^3 son los definidos antes.

Según ciertas realizaciones, el grupo R^1 de cualquiera de las fórmulas I, Ia y Ib, es un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con $-\text{OR}$ o $-\text{C}_{1-3}$ haloalquilo. En ciertas realizaciones, el grupo R^1 de cualquiera de las fórmulas I, Ia y Ib, es un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ o $-\text{CF}_3$. En otras realizaciones, el grupo R^1 de cualquiera de las fórmulas I, Ia y Ib, es un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$. Aún en otras realizaciones, R^1 no está sustituido.

Según otra realización, el grupo R^1 de cualquiera de las fórmulas I, Ia y Ib es isopropilo, 2-butilo, ciclopropilo o etilo, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$ o $-\text{CF}_3$. En ciertas realizaciones, el grupo R^1 de cualquiera de las fórmulas I, Ia y Ib está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$ o $-\text{CF}_3$.

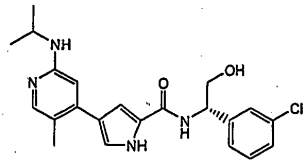
Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia y Ib en el que R^2 es hidrógeno, C_{1-3} alifático o cloro. Según otro aspecto más, la presente invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia y Ib en el que R^2 es cloro.

En ciertas realizaciones, m es 1.

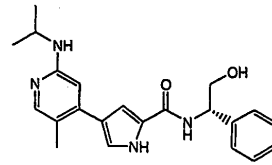
En otras realizaciones, el grupo R^3 de cualquiera de las fórmulas I, Ia y Ib es hidrógeno, metilo o cloro.

Los compuestos representativos de la fórmula I se exponen en la tabla 1 a continuación.

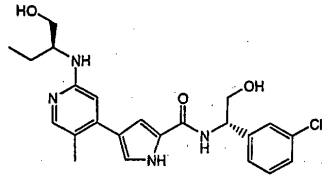
Tabla 1. Ejemplos de compuestos de fórmula I



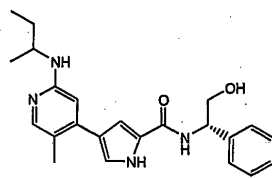
I-1



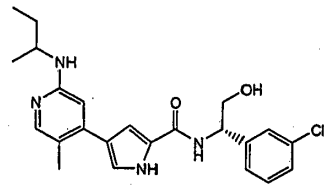
I-2



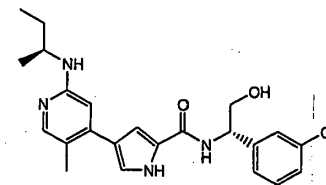
I-3



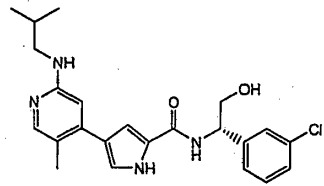
I-4



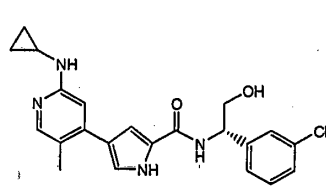
I-5



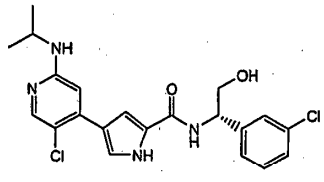
I-6



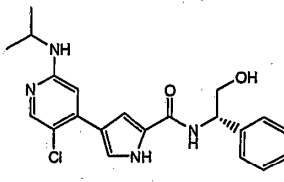
I-7



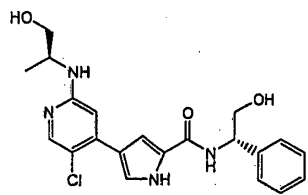
I-8



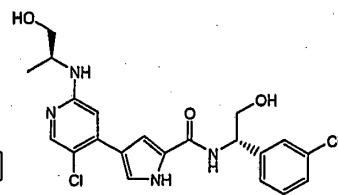
I-9



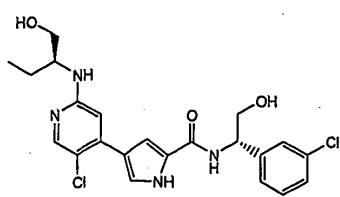
I-10



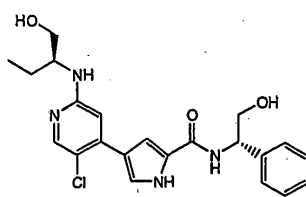
I-11



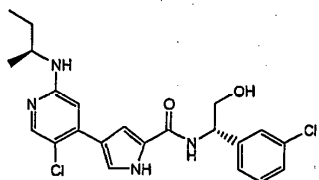
I-12



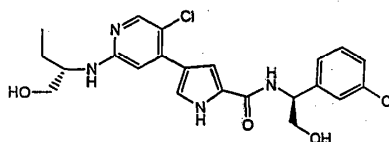
I-13



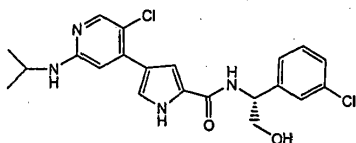
I-14



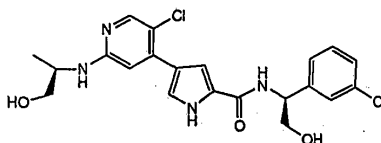
I-15



I-16



I-17

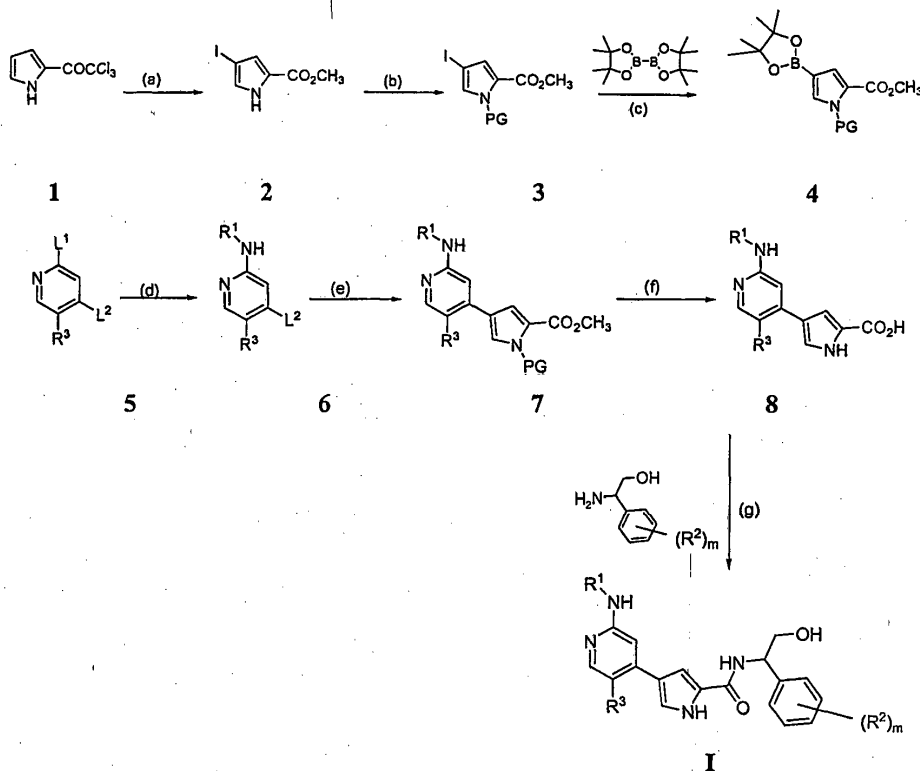


I-18

4. Métodos generales para proporcionar los compuestos de la presente:

- 5 Los compuestos de esta invención se pueden preparar o aislar en general mediante métodos de síntesis y/o pseudo síntesis conocidos por los expertos en el área para compuestos análogos y como se ilustra mediante los esquemas generales I, II y III a continuación y los ejemplos preparativos siguientes.

Esquema I



I

Reactivos y condiciones: (a) i ICl, CH₂Cl₂, ii NaOMe, MeOH; (b) PG-Cl, DMAP, trietilamina; (c) Pd(dppf); (d) R¹-NH₂; (e) Pd(PPh₃)₄, 4; (f) desprotección/saponificación; (g) condiciones de acoplamiento.

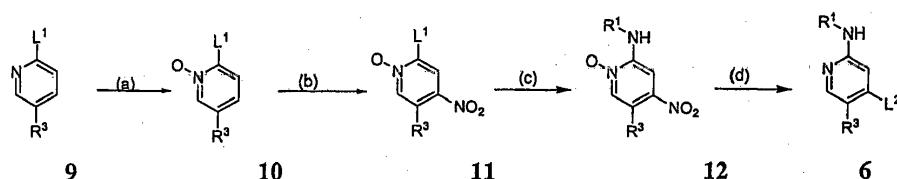
- 10
- 15 El esquema general I anterior muestra un método general para preparar los compuestos de la presente invención. En el paso (a), el compuesto pirrol 1 es yodado y esterificado para formar 2. En el paso (b), el grupo pirrol se protege

opcionalmente en el -NH- con un grupo protector de amino adecuado para formar 3. Los grupos protectores de amino son bien conocidos en el área y se describen en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, 1991, publicado por John Wiley and Sons. El yodo del compuesto 3 es desplazado por un ácido o éster borónico apropiado. Como se describe más adelante, se utiliza bis(pinacolato)diborano para formar el compuesto 4 sin embargo se pueden emplear otros ésteres o ácidos borónicos para esta reacción que serán evidentes para los expertos en el área.

Debido a que los compuestos de la presente están relacionados con un grupo piridina multi-sustituida, se considera el orden de reacción y se utilizan métodos para activar las posiciones en la piridina para dirigir la regioquímica. En el paso (d) anterior, el primer grupo saliente L^1 puede ser desplazado por un alcohol, amina o tiol según se desee. Un experto en el área comprenderá que se pueden usar diversos grupos salientes L^1 para esta reacción. Los ejemplos de dichos grupos incluyen halógeno y éteres activados. Esta reacción puede ser seguida, en el paso (e), por el remplazo de un segundo grupo saliente L^2 a través de una reacción de acoplamiento catalizada por un metal o un desplazamiento nucleofílico para formar el compuesto 7. Un experto en el área comprenderá que se pueden usar diversos grupos salientes L^2 para esta reacción. Los ejemplos de dichos grupos incluyen halógeno, éteres activados, ácido borónico o ésteres borónicos.

En el paso (f), el grupo protector del grupo pirrol es eliminado por métodos adecuados para eliminar el grupo protector de amino utilizado. Dependiendo de qué grupo protector de amino se utilice, las condiciones adecuadas para eliminarlo pueden saponificar simultáneamente o de lo contrario proporcionar el grupo carboxilato como se describió antes para el compuesto 8. Si las condiciones adecuadas para eliminar el grupo protector de amino no son adecuadas para proporcionar el compuesto carboxilato 8, entonces se debe emplear otro paso. Los compuestos de fórmula I se prepararon a partir de 8 acoplando el carboxilato resultante con una amina deseada como se describe en el paso (g). Un experto en el área comprenderá que diversas condiciones son útiles para dicha reacción de acoplamiento y pueden incluir el paso de activación del grupo carboxilato del compuesto 8 antes de, o simultáneamente con, el tratamiento con la amina deseada. Dichas condiciones incluyen las descritas en detalle en la sección de ejemplos siguiente.

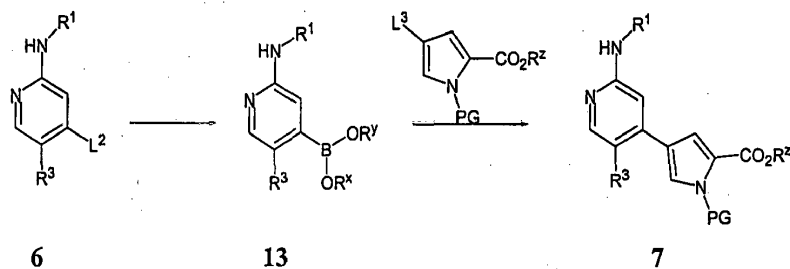
Esquema II



Reactivos y condiciones: (a) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}_2$; (b) $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$; (c) $\text{R}^1\text{-NH}_2$; (d) L^2 .

El esquema II anterior describe una ruta alternativa para preparar el compuesto intermedio 6 útil para la preparación de los compuestos de la presente invención. En el paso (a), el N-óxido del compuesto 9 se prepara mediante tratamiento con peróxido. El N-óxido compuesto 10 se trata después con ácido nítrico para formar el compuesto nitro 11. El grupo L^1 de 11 es desplazado con la amina deseada $\text{R}^1\text{-NH}_2$ para formar 12 y después se introduce el grupo L^2 en el paso (d) para obtener el compuesto intermedio 6. El compuesto 6 se puede utilizar después para preparar los compuestos de la presente invención según el esquema general I anterior y los ejemplos que se proporcionan más adelante.

Esquema III

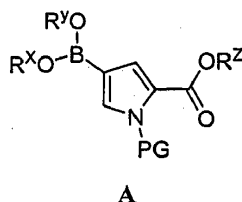


El esquema III anterior muestra un método alternativo para preparar el compuesto 7 a partir de 6. En este método, el grupo L^2 del compuesto piridinilo 6 es desplazado por un ácido borónico o éster derivado para formar 13, en el que R^x y R^y tienen los significados definidos *infra* para los compuestos de fórmula A. Este grupo boronato es desplazado después por el grupo saliente L^3 del pirrol descrito antes, en el que L^3 es un grupo saliente adecuado, para formar el compuesto 7. El compuesto 7 se usa después para preparar los compuestos de la presente invención por los

métodos expuestos antes en los esquemas I y II, por los descritos en la sección de ejemplos y por métodos conocidos por los expertos en el área

5 Un experto en el área comprenderá que se pueden preparar diversos compuestos de la presente invención según el método general de los esquemas I, II y III, y los ejemplos de síntesis expuestos a continuación.

Según otro caso, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula A:



10 o a una de sus sales, donde:

PG es un grupo protector de amino adecuado;
 R^z es un grupo protector de carboxilato adecuado; y
 15 R^x y R^y son independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido, o:

R^x y R^y se toman juntos para formar un anillo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido.

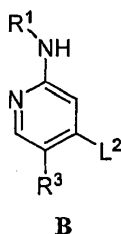
20 Los grupos protectores de amino adecuados son bien conocidos en el área e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, 1991, publicado por John Wiley and Sons. En ciertos casos, el grupo PG de A es un grupo alquilo o arilsulfonilo. Los ejemplos de dichos grupos incluyen mesilo, tosilo, nosilo, brosilo y 2,4,6-trimetilbencenosulfónico ("Mts"). Otros ejemplos de dichos grupos son Bn, PMB, Ms, Ts, SiR₃, MOM, BOM, Tr, Ac, CO₂R, CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃.

25 Los grupos protectores de carboxilato adecuados son bien conocidos en el área y se describen en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, 3^a edición, 1999, publicado por John Wiley and Sons. En ciertos casos, el grupo R^z de A es un grupo C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos R^z adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, bencilo y fenilo donde cada grupo está opcionalmente sustituido.

30 En ciertos casos, uno o ambos de R^x y R^y son hidrógeno.

En otros casos, R^x y R^y se toman juntos para formar un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. Aún en otras realizaciones, R^x y R^y se toman juntos para formar un grupo 4,4,5,5-tetrametildioxaborolano. Otros derivados boronato adecuados contemplados por la presente divulgación incluyen ácido borónico, B(O-C₁₋₁₀ alifático)₂ y B(O-aril)₂.

35 Según otro caso más, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula B:



40 o una de sus sales, en el que:

R¹ es un grupo C₁₋₆ alifático, en el que R¹ está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos elegidos independientemente entre -OR o -C₁₋₃ haloalquilo;
 45 cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
 R³ es hidrógeno, C₁₋₃ alifático, fluoro o cloro; y
 L² es un grupo saliente adecuado.

50 En ciertos casos, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula B, como se definió en general y en las clases y subclases descritas antes y en esta sección, donde L² no es yodo cuando R³ es cloro y R¹ es isopropilo.

Un grupo saliente adecuado es un grupo químico que es desplazado fácilmente por un grupo químico entrante deseado. Por lo tanto, la elección de un grupo saliente adecuado específico depende de su capacidad para desplazar fácilmente al grupo químico entrante de fórmula A. Los grupos salientes adecuados son bien conocidos en el área, por ej., véase, "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 5ª Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y.

5 Dichos grupos salientes incluyen halógeno, grupos alcoxi, sulfoniloxi, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquenilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido y diazonio. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen cloro, yodo, bromo, fluoro, metanosulfonilo (mesilo), tosilo, triflato, nitrofenilsulfonilo (nosilo) y bromofenilsulfonilo (brosilo). En ciertos casos, el grupo L^2 de B es yodo.

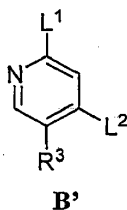
10 Según un caso alternativo, el grupo saliente adecuado se puede generar *in situ* dentro del medio de reacción. Por ejemplo, L^2 en un compuesto de fórmula B se puede generar *in situ* a partir de un precursor de ese compuesto de fórmula B donde dicho precursor contiene un grupo que es fácilmente reemplazado por L^2 *in situ*. En una ilustración específica de un reemplazo de ese tipo, dicho precursor de un compuesto de fórmula B contiene un grupo (por ejemplo, un grupo cloro o un grupo hidroxilo) que es reemplazado *in situ* por L^2 , como un grupo yodo. La fuente del grupo yodo puede ser, por ej., yoduro de sodio. La generación *in situ* de un grupo saliente adecuado de ese tipo es bien conocida en el área, por ej., véase, "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, pp. 430-431, 5ª Ed., John Wiley and Sons, N.Y.

20 Según ciertos casos, el grupo R^1 de fórmula B, es un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con -OR o $-C_{1-3}$ haloalquilo. En ciertos casos, el grupo R^1 de fórmula B es un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con -OH, $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$. En otros casos, el grupo R^1 de fórmula B es un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con -OH. Aún en otros casos, R^1 no está sustituido.

25 Según otro caso, el grupo R^1 de fórmula B es isopropilo, 2-butilo, ciclopropilo o etilo, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con -OH o $-CF_3$.

En otros casos, el grupo R^3 de fórmula B es hidrógeno, metilo o cloro.

30 Un compuesto de fórmula B se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula B':



o una de sus sales, en el que:

35 R^3 es hidrógeno, C_{1-3} alifático, fluoro o cloro; y L^1 y L^2 son cada uno independientemente un grupo saliente adecuado.

40 En ciertos casos, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula B', como se definió en general y en las clases y subclases descritas antes y en esta sección, donde L^2 no es un grupo boronato cuando R^3 es cloro y R^1 es fluoro.

45 En ciertos casos, se proporciona un compuesto de B' en el que L^2 es $-B(OR^x)(OR^y)$. En otros casos, uno o ambos de R^x y R^y son hidrógeno. En otros casos, R^x y R^y se toman juntos para formar un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. Aún en otros casos, R^x y R^y se toman juntos para formar un grupo 4,4,5,5-tetrametildioxaborolano.

50 Como se describió antes, un grupo saliente adecuado es un grupo químico que es desplazado fácilmente por un grupo químico entrante deseado. Los grupos salientes adecuados son bien conocidos en el área, por ej., véase, "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 5ª Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. Dichos grupos salientes incluyen halógeno, grupos alcoxi, sulfoniloxi, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquenilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido y diazonio. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen cloro, yodo, bromo, fluoro, metanosulfonilo (mesilo), tosilo, triflato, nitrofenilsulfonilo (nosilo) y bromofenilsulfonilo (brosilo). En ciertos casos, el grupo L^1 de B' es halógeno. En otro caso, el grupo L^1 de B' es un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquenilsulfonilo opcionalmente sustituido o arilsulfonilo

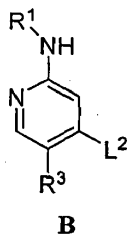
55 opcionalmente sustituido. En otros casos, el grupo L^1 de B' es fluoro.

Según un caso alternativo, el grupo saliente adecuado se puede generar *in situ* dentro del medio de reacción. Por ejemplo, los grupos L^1 o L^2 en un compuesto de fórmula B' se pueden generar *in situ* a partir de un precursor de ese compuesto de fórmula B' donde dicho precursor contiene un grupo que es fácilmente reemplazado por L^1 o L^2 *in situ*.

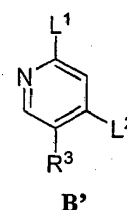
La generación *in situ* de un grupo saliente adecuado de ese tipo es bien conocida en el área, por ej., véase, "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, pp. 430-431, 5ª Ed., John Wiley and Sons, N.Y.

Según otro caso, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula B:

5



o una de sus sales, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula B':



10

o una de sus sales, con un compuesto de fórmula R¹-NH₂ donde dicha reacción se realiza en un medio adecuado y donde:

- 15 R¹ es un grupo C₁₋₆ alifático, en el que R¹ está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos elegidos independientemente entre -OR o -C₁₋₃ haloalquilo;
 R es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
 R³ es hidrógeno, C₁₋₃ alifático, fluoro o cloro; y
 L¹ y L² son cada uno independientemente un grupo saliente adecuado.

20

En ciertos casos, dicha reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de una base adecuada. Un experto en el área comprenderá que el desplazamiento de un grupo saliente por un grupo amino se logra con o sin la presencia de una base adecuada. Dicha bases adecuadas son bien conocidos en el área e incluyen bases orgánicas e inorgánicas.

25

Un medio adecuado es un solvente o una mezcla de solventes que, en combinación con los compuestos combinados, puede facilitar el avance de la reacción entre ellos. El solvente adecuado puede solubilizar uno o más de los componentes de la reacción, o alternativamente, el solvente adecuado puede facilitar la agitación de una suspensión de uno o más de los componentes de la reacción. Los ejemplos de solventes adecuados útiles en la presente invención son un solvente prótico, un hidrocarburo halogenado, un éter, un hidrocarburo aromático, un solvente polar o no polar aprótico, o cualquiera de sus mezclas. Dichas mezclas incluyen, por ejemplo, mezclas de solvente próticos y apróticos como benceno/metanol/agua; benceno/agua; DME/agua.

30

Estos y otros solventes adecuados son bien conocidos en el área, por ej., véase, "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 5ª edición, John Wiley and Sons, N.Y.

35

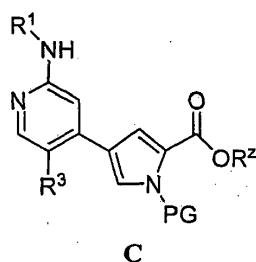
Según otro caso más, uno o más reactivos pueden actuar como el solvente adecuado. Por ejemplo, una base orgánica como trietilamina o diisopropiletilamina, si se utiliza en dicha reacción, puede servir como el solvente además de su rol como reactivo de basificación.

40

En ciertos casos, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula B' en el que R¹ y R³ son los definidos en general y en las clases y subclases descritas antes y en esta sección.

Según otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula C:

45



o una de sus sales, donde:

- 5 PG es un grupo protector de amino adecuado;
 R^Z es un grupo protector de carboxilato adecuado;
 R¹ es un grupo C₁₋₆ alifático, en el que R¹ está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos elegidos
 independientemente entre -OR o -C₁₋₃ haloalquilo;
 cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático; y
 10 R³ es hidrógeno, C₁₋₃ alifático, fluoro o cloro.

Como se indicó antes, los grupos protectores de amino adecuados son bien conocidos en el área e incluyen los
 descritos en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, 1991,
 publicado por John Wiley and Sons. En ciertos casos, el grupo PG de C es un grupo alquilo o arilsulfonilo. Los
 15 ejemplos de dichos grupos incluyen mesilo, tosilo, nosilo, brosil y 2,4,6-trimetilbencenosulfónico ("Mts").

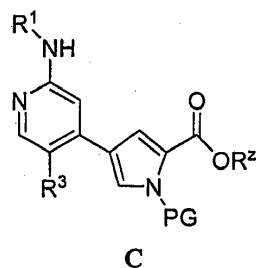
Los grupos protectores de carboxilato adecuados son bien conocidos en el área y se describen en detalle en
 Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, 1991, publicado por John Wiley
 and Sons. En ciertos casos, el grupo R^Z de C es un grupo C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido o un grupo arilo
 20 opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos R^Z adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,
 isobutilo, bencilo y fenilo donde cada grupo está opcionalmente sustituido.

Según ciertos casos, el grupo R¹ de fórmula C, es un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con -OR o -C₁₋₃
 haloalquilo. En ciertos casos, el grupo R¹ de fórmula C es un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con -OH, -
 25 CH₂F, -CHF₂ o -CF₃. En otros casos, el grupo R¹ de fórmula C es un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido
 con -OH. Aún en otros casos, R¹ no está sustituido.

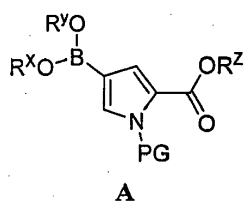
Según otro caso, el grupo R de fórmula C es isopropilo, 2-butilo, ciclopropilo o etilo, donde cada grupo está
 30 opcionalmente sustituido con -OH o -CF₃.

En otros casos, el grupo R³ de fórmula C es hidrógeno, metilo o cloro.

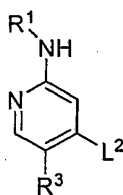
Aún otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula C:



35 o una de sus sales, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula A:



40 o una de sus sales, con un compuesto de fórmula B:

**B**

o una de sus sales, donde dicha reacción se lleva a cabo en un medio adecuado y donde:

- 5 PG es un grupo protector de amino adecuado;
 L^2 es un grupo saliente adecuado.
 R^z es un grupo protector de carboxilato adecuado;
 R^x y R^y son independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido, o:
- 10 R^x y R^y se toman juntos para formar un anillo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido;
- R^1 es un grupo C_{1-6} alifático, en el que R^1 está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos elegidos independientemente entre -OR o $-C_{1-3}$ haloalquilo;
 cada R es independientemente hidrógeno o C_{1-4} alifático; y
- 15 R^3 es hidrógeno, C_{1-3} alifático, fluoro o cloro.

En ciertos casos, dicha reacción se lleva a cabo en presencia de Ni (II), Pd (0) o Pd(II) donde cada catalizador puede estar asociado a un ligando como ligandos a base de ferroceno o fosfina. En otros casos, dicha reacción se lleva a cabo en presencia de $Pd(PPh_3)_4$.

- 20 Un medio adecuado es un solvente o una mezcla de solventes que, en combinación con los compuestos combinados, puede facilitar el avance de la reacción entre ellos. El solvente adecuado puede solubilizar uno o más de los componentes de la reacción, o alternativamente, el solvente adecuado puede facilitar la agitación de una suspensión de uno o más de los componentes de la reacción. Los ejemplos de solventes adecuados útiles en la presente divulgación son un solvente prótico, un hidrocarburo halogenado, un éter, un hidrocarburo aromático, un solvente polar o no polar aprótico, o cualquiera de sus mezclas. Dichas mezclas se incluyen, por ejemplo, mezclas de solvente próticos y apróticos como benceno/metanol/agua; benceno/agua; DME/agua.
- 25

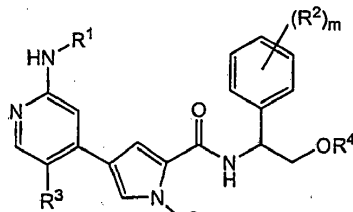
Estos y otros solventes adecuados son bien conocidos en el área, por ej., véase, "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 5ª edición, John Wiley and Sons, N.Y.

- 30 En ciertos casos, la reacción entre los compuestos A y B para formar C se lleva a cabo en una mezcla de DME y agua.

- 35 En ciertos casos, la reacción entre los compuestos A y B para formar C se lleva a cabo a una temperatura que varía entre aproximadamente 20 °C y 150 °C. En otros casos, la reacción entre los compuestos A y B para formar C se lleva a cabo con irradiación de microondas a una temperatura que varía entre aproximadamente 100 °C y 250 °C.

Aún en otros casos, la reacción entre los compuestos A y B para formar C se lleva a cabo a un pH algo básico.

- 40 Según otro caso, la presente invención proporciona un profármaco de un compuesto de fórmula I donde dicho profármaco tiene la fórmula II:

**II**

- 45 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

- R^1 es un grupo C_{1-6} alifático, en el que R^1 está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos elegidos independientemente entre -OR, $-OR^4$ o $-C_{1-3}$ haloalquilo;
 cada R es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático;
- 50 cada R^2 es independientemente R, fluoro o cloro;

m es 0, 1 o 2;

R^3 es hidrógeno, C_{1-3} alifático, fluoro o cloro;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, $-C(R)_2O-R^5$ o R^5 , siempre que al menos un grupo R^4 o R^8 no sea hidrógeno;

5 cada R^5 es independientemente $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)-Q-R^6$, $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OR^6$, $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)-(CH_2)_n-CH(R^6)N(R^7)_2$, $-P(O)(OR^6)_2$;

cada R^6 es independientemente hidrógeno, un grupo C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido o un anillo de 5-8 miembros saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene 0-4 heteroátomos elegidos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

10 cada R^7 es independientemente hidrógeno, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-OR^6$, un grupo C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido o un anillo de 5-8 miembros saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene 0-4 heteroátomos elegidos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o:

15 dos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos además del átomo de nitrógeno, elegidos independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

20 cada n es 0-6;

Q es una cadena C_{1-10} alquilideno opcionalmente sustituida en la que cero a cuatro unidades de metileno de Q son reemplazadas independientemente por $-O-$, $-N(R)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-C(O)-$; y

R^8 es hidrógeno o $-C(R)_2O-R^5$.

25 Según ciertos casos, el grupo R^1 de fórmula II es un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con $-OR$ o $-C_{1-3}$ haloalquilo. En ciertos casos, el grupo R^1 de fórmula II es un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con $-OH$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$. En otros casos, el grupo R^1 de fórmula II es un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con $-OH$. Aún en otros casos, R^1 no está sustituido.

30 Según otro caso, el grupo R^1 de fórmula II es isopropilo, 2-butilo, ciclopropilo o etilo, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con $-OH$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ o $-CF_3$. Según otro caso más, el grupo R^1 de fórmula II es isopropilo, 2-butilo, ciclopropilo o etilo, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-CF_3$.

35 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula II en el que cada R^2 es independientemente hidrógeno, C_{1-3} alifático o cloro. Según otro aspecto más, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula II en el que R^2 es cloro y m es 1.

En otros casos, el grupo R^3 de fórmula II es hidrógeno, metilo o cloro.

40 En ciertos casos, R^4 es $C(O)-Q-R^6$. Aún otros casos se refieren a un compuesto de fórmula II en el que R^4 es $C(O)-Q-R^6$ y Q es una cadena C_{1-8} alquilideno opcionalmente sustituida en la que cero a cuatro unidades de metileno de Q son reemplazadas independientemente por $-O-$, $-N(R)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-C(O)-$ y R^6 es el definido en general y en las clases y subclases descritas antes y en esta sección. Según otro caso, Q es una cadena C_{1-8} alquilideno opcionalmente sustituida en la que dos a cuatro unidades de metileno de Q son reemplazadas independientemente por $-O-$. Dichos grupos Q incluyen $-CH_2OCH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ y análogos.

45 Aún otro aspecto de la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula II en el que R^4 es $C(O)-(CH_2)_n-CH(R^6)N(R^7)_2$. En ciertos casos, n es 0-2. En otros casos, R^6 es un grupo C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos grupos R^6 incluyen metilo, bencilo, etilo, isopropilo y t-butilo. Los grupos R^7 del $C(O)-(CH_2)_n-CH(R^6)N(R^7)_2$ de fórmula II incluyen hidrógeno y un grupo C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metilo, bencilo, etilo, isopropilo y t-butilo.

Según un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula II en el que R^8 es hidrógeno.

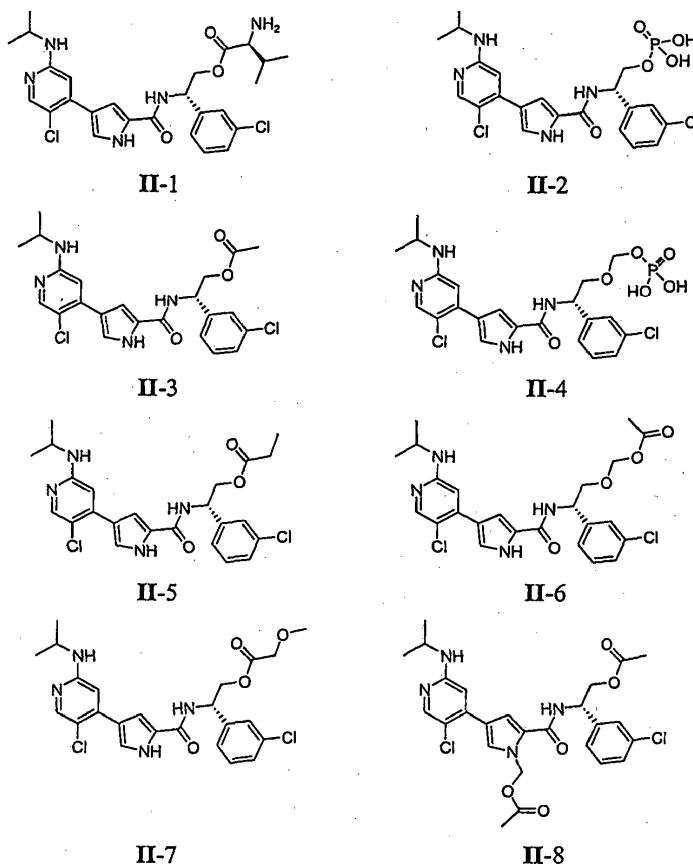
55 Según un caso, R^4 es un éster de L-valina.

En ciertos casos de la presente divulgación, el grupo R^4 de fórmula II es $-P(O)(OR^6)_2$. En otros casos, cada R^6 es independientemente hidrógeno o un grupo C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos grupos R^6 incluyen metilo, bencilo, etilo, isopropilo y t-butilo. Aún en otras realizaciones, el grupo R^4 de fórmula II es $-P(O)(OH)_2$.

60 En ciertos casos, un compuesto de fórmula II proporciona una mejora con respecto a una o más características físicas o fisiológicas. En otros casos, un compuesto de fórmula II imparte una mejora con respecto a una o más características físicas o fisiológicas.

65 Los compuestos representativos de la fórmula II se exponen en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2.



5

Los métodos para preparar dichos profármacos incluyen los expuestos en detalle en la sección de Ejemplos *infra* y los métodos conocidos por los expertos en el área.

5. Usos, formulación y administración

10

Composiciones farmacéuticamente aceptables

15

Como se trató antes, la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de las proteínas cinasas, y por lo tanto los compuestos de la presente son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones incluidos cáncer, trastornos autoinmunitarios, trastornos neurodegenerativos y neurológicos, esquizofrenia, trastornos óseos, enfermedad hepática y trastornos cardíacos. En consecuencia, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, que contienen cualquiera de los compuestos descritos en este documento, y opcionalmente contienen un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones pueden contener opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

20

25

Se apreciará también que algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando proceda, como uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables. Según la presente divulgación, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye sales, ésteres, sales de dichos ésteres, farmacéuticamente aceptables, o cualquier otro aducto o derivado que una vez administrado a un paciente que lo necesita sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como los descritos en este documento, o un metabolito o residuo de éstos.

30

Según se usa en este documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, al juicio razonable del médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni similares indebidas, y que están de acuerdo con una relación riesgo/beneficio razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal o sal de un éster de un compuesto de esta divulgación, atóxica, que luego de la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o un residuo de éste, activo como inhibidor. Según se usa en este documento, la expresión "metabolito o un residuo de éste, activo como inhibidor" significa que un metabolito o un residuo de éste es también un inhibidor de la proteína cinasa ERK2.

35

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el área. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos, adecuados. Son ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, atóxicas, las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante otros métodos utilizados en el área como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodohidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(C_{1-4} \text{alquil})_4$. Esta invención también contempla la cuaternización de todos los grupos que contienen nitrógeno básico de los compuestos dados a conocer en este documento. Se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante dicha cuaternización. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio, amonio cuaternario y cationes amina no tóxicos, formadas usando contraiones como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil inferior sulfonato y aril sulfonato.

Como se describió antes, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención contienen además un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, el cual, según se usa en este documento, incluye cualquier y todos los solventes, diluyentes, u otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión o suspensión, tensioactivos, isotónicos, espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y análogos, según se adapte a la forma farmacéutica particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) da a conocer diversos portadores utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, por ejemplo por producir algún efecto biológico indeseable o de lo contrario interactuar de manera nociva con otro(s) componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso está contemplado como comprendido por el alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, como seroalbúmina humana, sustancias amortiguadoras como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, grasa de la lana, azúcares como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; también pueden estar presentes en la composición a criterio del formulador, excipientes como manteca de cacao y cera para supositorios; aceites como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo, aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; amortiguadores del pH como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones amortiguadoras de fosfato, así como otros lubricantes compatibles atóxicos como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, al igual que colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y perfumes, conservantes y antioxidantes.

Usos de los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

Aún en otro aspecto, se proporciona un método para tratar o atenuar la gravedad de un cáncer, un trastorno inmunitario, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, una enfermedad hepática o un trastorno cardíaco, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable que contiene un compuesto de la presente invención a un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones de la presente invención una "cantidad eficaz" del compuesto o la composición farmacéuticamente aceptables en la cantidad eficaz para tratar o atenuar la gravedad de la enfermedad, la afección o el trastorno seleccionado entre cáncer, un trastorno autoinmunitario, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, esquizofrenia, un trastorno óseo, una enfermedad hepática o un trastorno cardíaco. Los compuestos y las composiciones, de acuerdo con el método de la presente divulgación, se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sean eficaces para tratar o atenuar la gravedad de un cáncer, un trastorno autoinmunitario, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, la esquizofrenia, un trastorno óseo, una enfermedad hepática o un trastorno cardíaco. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general de salud del sujeto, la gravedad de la infección, el fármaco particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en formas

farmacéuticas unitarias para facilitar la administración y la uniformidad de dosis. La expresión "forma farmacéutica unitaria" según se usa en este documento se refiere a una unidad físicamente discreta de un fármaco apropiado para el paciente que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante según su criterio profesional. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una serie de factores como el trastorno en tratamiento y la gravedad del mismo; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el género y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de eliminación del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; otros fármacos utilizados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado y factores semejantes conocidos en el área médica. El término "paciente" según se usa en este documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y muy preferentemente un humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a los humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (por ejemplo mediante polvos, pomadas o gotas), bucal como un aerosol oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección en tratamiento. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral en dosis entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en el área como, por ejemplo, agua u otros solventes, solubilizantes y emulsionantes, como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de sorbitán de ácidos grasos, y sus mezclas. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden contener adyuvantes como humectantes, emulsionantes y suspensivos, edulcorantes, saborizantes y perfumes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones estériles inyectables acuosas u oleosas se pueden formular de acuerdo con las técnicas conocidas empleando dispersantes o humectantes y suspensivos adecuados. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución, suspensión o emulsión estéril inyectable en un diluyente o solvente atóxico, aceptable para uso parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica U.S.P. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede utilizar cualquier aceite fijo blando incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos como el ácido oleico.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril o cualquier otro medio inyectable estéril antes de usarlas.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable retardar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma del compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas inyectables en depot se elaboran por formación de matrices de microencapsulación del compuesto en polímeros biodegradables como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción entre compuesto y polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Son ejemplos de otros polímeros biodegradables los poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables en depot por atrapamiento del compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no-irritantes adecuados como manteca de cacao, polietilenglicol, o una cera para supositorio, que sean sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto, se fundan en el recto o la cavidad vaginal y liberen el principio activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el principio activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o diluyentes como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes como por ejemplo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes como glicerol, d) desintegrantes como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y

carbonato de sodio; e) retardantes de la solución como parafina; f) aceleradores de la absorción como compuestos de amonio cuaternario, g) humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como caolín y bentonita y i) lubricantes como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y sus mezclas. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las pastillas, las formas farmacéuticas también pueden contener amortiguadores del pH.

También se pueden emplear composiciones sólidas de tipo similar como relleno de cápsulas de gelatina blanda y dura, utilizando excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en el área de la formulación farmacéutica. Dichas formas pueden contener opcionalmente opacificantes y también pueden ser de una composición tal, que liberen sólo el principio o principios activos, o los liberen preferencialmente en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden utilizar comprenden sustancias poliméricas y ceras. Se pueden emplear composiciones sólidas de tipo similar como rellenos de cápsulas de gelatina blanda y dura, utilizando excipientes como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los principios activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como los indicados antes. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos conocidos en el área de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas el principio activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden contener, como es la práctica habitual, sustancias adicionales diferentes de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros auxiliares de compresión como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las pastillas, las formas farmacéuticas también pueden contener amortiguadores del pH. Dichas formas pueden contener opcionalmente opacificantes y también pueden ser de una composición tal, que liberen sólo el principio o principios activos, o los liberen preferencialmente en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden utilizar comprenden sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El principio activo se mezcla en condiciones asépticas con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o amortiguador del pH que sea necesario. También se contemplan la formulación oftálmica, las gotas para los oídos y las gotas oculares como comprendidas por el alcance de esta invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar una liberación controlada de un compuesto al organismo. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar o bien proporcionando una membrana que controle la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o un gel.

Como se describe en general antes, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de las proteínas cinasas ERK. En una realización, los compuestos y las composiciones de la invención son inhibidores de una o ambas de las proteínas cinasas ERK1 y ERK2 y por lo tanto, sin querer quedar restringidos por ninguna teoría en particular, los compuestos y las composiciones son particularmente útiles para tratar o atenuar la gravedad de una enfermedad, una afección o un trastorno en los que la activación de una o ambas de las proteínas cinasas ERK1 y ERK2 está implicada en la enfermedad, la afección o el trastorno. Cuando la activación de las proteínas cinasas ERK1 y/o ERK2 está implicada en una enfermedad, una afección o un trastorno particular, la enfermedad, la afección o el trastorno también se pueden denominar "enfermedad, afección o síntoma de enfermedad mediado por ERK1 o ERK2". En consecuencia, en otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar o atenuar la gravedad de una enfermedad, una afección o un trastorno en los que la activación de una o ambas de las proteínas cinasas ERK1 y ERK2 está implicada en dicha enfermedad, afección o trastorno.

La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de las proteínas cinasas ERK1 y/o ERK2 se puede determinar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación o la actividad de ATPasa de las proteínas cinasas ERK1 o ERK2 activadas. Alternativamente los ensayos *in vitro* cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a las proteínas cinasas ERK1 o ERK2. La unión del inhibidor se puede medir mediante radiomarcado del inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/ERK1 o inhibidor/ERK2 y determinando la cantidad de radiomarcador unido. Alternativamente, la unión del inhibidor se puede determinar realizando un experimento de competición en el cual se incuban nuevos inhibidores con las proteínas cinasas ERK1 o ERK2 unidas a radioligandos conocidos.

La expresión "inhibe mensurablemente", según se usa en este documento significa un cambio mensurable en la actividad de la proteína cinasa ERK1 o ERK2 entre una muestra que contiene dicha composición y una proteína cinasa ERK1 o ERK2 y una muestra equivalente que contiene proteína cinasa ERK1 o ERK2 en ausencia de dicha

composición. Dichas mediciones de la actividad de la proteína cinasa son conocidas por los expertos en el área e incluyen los métodos expuestos más adelante en este documento.

5 Según otra realización, la divulgación se refiere a un método para inhibir la actividad de la proteína cinasa ERK1 o ERK2 en un paciente, que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención o una composición que contenga dicho compuesto.

10 La expresión "afección o "enfermedad" mediada por ERK", según se usa en este documento significa cualquier enfermedad o afección perjudicial en la que se sabe que ERK desempeña un papel. La expresión "afección o" enfermedad" mediada por ERK" también significa las enfermedades o afecciones que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de ERK. Dichas afecciones incluyen cáncer, accidente cerebrovascular, diabetes, hepatomegalia, enfermedades cardiovasculares inclusive cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, virosis, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, reestenosis, psoriasis, trastornos alérgicos inclusive asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades hormonales. El término "cáncer" incluye los cánceres siguientes: de mama, de ovario, de cuello de útero, de próstata, de testículos, de aparato genitourinario, de esófago, de laringe, glioblastoma, neuroblastoma, de estómago, de piel, queratoacantoma, de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma microcítico, adenocarcinoma pulmonar, óseo, de colon, adenoma, de páncreas, adenocarcinoma, de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, enfermedad de Hodgkin, de células pilosas, de cavidad bucal y faringe (oral), de labios, de lengua, de boca, de faringe, de intestino delgado, de colon-recto, de intestino grueso, de recto, de cerebro y sistema nervioso central, y leucemia.

25 En consecuencia, otro caso de la presente divulgación se refiere a tratar o atenuar la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que ERK desempeña un papel. Específicamente, la presente divulgación se refiere a un método para tratar o atenuar la gravedad de la enfermedad o afección seleccionada entre cáncer, accidente cerebrovascular, diabetes, hepatomegalia, enfermedades cardiovasculares inclusive cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, virosis, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, reestenosis, psoriasis, trastornos alérgicos inclusive asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades hormonales, donde dicho método consiste en administrar a un paciente que lo necesita una composición según la presente invención.

35 Según otro caso, la presente divulgación se refiere a un método para tratar un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, de ovario, de cuello de útero, de próstata, de testículos, de aparato genitourinario, de esófago, de laringe, glioblastoma, neuroblastoma, de estómago, de piel, queratoacantoma, de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma microcítico, adenocarcinoma pulmonar, óseo, de colon, adenoma, de páncreas, adenocarcinoma, de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, enfermedad de Hodgkin, de células pilosas, de cavidad bucal y faringe (oral), de labios, de lengua, de boca, de faringe, de intestino delgado, de colon-recto, de intestino grueso, de recto, de cerebro y sistema nervioso central, y leucemia.

45 Otro caso se refiere a un método para tratar melanoma, cáncer de mama, cáncer de colon o cáncer pancreático en un paciente que lo necesita.

También se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden emplear en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o a continuación de, uno o más de otros medicamentos o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (medicamentos o procedimientos) para emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los medicamentos y/o los procedimientos deseados y el efecto terapéutico buscado que se debe lograr. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar simultáneamente con otro medicamento utilizado para tratar el mismo trastorno), o pueden lograr efectos diferentes (por ej., control de cualquier efecto adverso). Según se usa en este documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir una enfermedad o afección particular, son conocidos como "adecuados para la enfermedad o afección en tratamiento".

60 Por ejemplo, se pueden combinar quimioterápicos u otros fármacos antiproliferativos con los compuestos de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de quimioterápicos conocidos, por ejemplo otras terapias o antineoplásicos que se pueden utilizar en combinación con los antineoplásicos de la invención, incluyen cirugía, radioterapia (en unos pocos ejemplos, radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar unos pocos), hormonoterapia, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF) por nombrar unos pocos), hipertermia y crioterapia, fármacos para atenuar los efectos adversos (por ejemplo, antieméticos) y otros antineoplásicos aprobados, incluidos fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, Ciclofosfamida, Melfalán, Ifosfamida), antimetabolitos (Metotrexato), antagonistas de

purinas y antagonistas de pirimidinas (6-Mercaptopurina, 5-Fluorouracilo, Citarabina, Gemcitabina), venenos del huso (Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Paclitaxel), podofilotoxinas (Etopósido, Irinotecán, Topotecán), antibióticos (Doxorrubicina, Bleomicina, Mitomicina), nitrosoureas (Carmustina, Lomustina), iones inorgánicos (Cisplatino, Carboplatino), enzimas (Asparaginasa) y hormonas (Tamoxifeno, Leuprolida, Flutamida y Megestrol), Gleevec™, adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida. Por una discusión completa de tratamientos contra el cáncer actualizados, consulte <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los antineoplásicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> y el Manual Merck, 17ª Ed. 1999.

Otros ejemplos de medicamentos con los que los inhibidores de esta invención también se pueden combinar incluyen: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer como Aricept® y Excelon®; tratamientos para la enfermedad de Parkinson como L-DOPA/carbidopa, entacopona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; medicamentos para tratar la esclerosis múltiple (MS) como beta interferón (por ej., Avonex® y Rebif®), Copaxone® y mitoxantrona; tratamientos para el asma como albuterol y Singulair®; medicamentos para tratar la esquizofrenia como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; antiinflamatorios como corticoesteroides, bloqueantes de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; inmunomoduladores e inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos como inhibidores de la acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsantes, bloqueantes de los canales iónicos, riluzol y antiparkinsonianos; medicamentos para tratar enfermedades cardiovasculares como betabloqueantes, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueantes de los canales de calcio y estatinas; medicamentos para tratar enfermedades hepáticas como los corticoesteroides, colestiramina, interferones y antivirales; medicamentos para tratar trastornos sanguíneos como corticoesteroides, antileucémicos y factores de crecimiento; y medicamentos para tratar trastornos de inmunodeficiencia como gammaglobulina.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será mayor que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que contuviera ese agente terapéutico como el único principio activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones dadas a conocer en la presente variará entre aproximadamente 50% y 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que contiene ese fármaco como el único principio terapéuticamente activo.

En un caso alternativo, los métodos de esta divulgación que utiliza composiciones que no contienen un agente terapéutico adicional, comprende el paso adicional de administrar por separado a dicho paciente otro agente terapéutico. Cuando esos agentes terapéuticos adicionales se administran por separado se pueden administrar al paciente antes, secuencialmente con, o luego de la administración de las composiciones de esta invención.

Los compuestos de esta invención o sus composiciones farmacéuticamente aceptables también se pueden incorporar en composiciones para recubrir dispositivos médicos implantables, como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Concordantemente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que contiene un compuesto de la presente invención como los descritos en general antes y en las clases y subclases de esta parte, y un portador adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. Aún en otro aspecto, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que contiene un compuesto de la presente invención como los descritos en general antes, y en las clases y subclases de esta parte, y un portador adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable.

Los stents vasculares, por ejemplo, han sido utilizados para solucionar el problema de reestenosis (re-estrechamiento de la pared de los vasos luego de una lesión). Sin embargo, los pacientes que usan stents u otros dispositivos implantables corren el riesgo de formación de coágulos o activación de las plaquetas. Estos efectos indeseados se pueden prevenir o mitigar con un recubrimiento previo del dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que contenga un inhibidor de cinasas. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de los dispositivos implantables recubiertos se describen en las patentes de Estados Unidos 6,099,562; 5,886,026; y 5,304,121. Los recubrimientos son habitualmente materiales poliméricos biocompatibles como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno vinil acetato, y sus mezclas. Los recubrimientos pueden opcionalmente recubrirse con una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o sus combinaciones, para impartirle a la composición características de liberación controlada.

Otro aspecto de esta divulgación se refiere a inhibir la actividad de la proteína cinasa ERK1 o ERK2 en una muestra biológica o en un paciente, donde dicho método comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con, un compuesto de la presente invención o una composición que contenga dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", según se usa en este documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o sus extractos; material de biopsia obtenido de un mamífero o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros líquidos corporales, o sus extractos.

La inhibición de la actividad de la proteína cinasa ERK1 o ERK2 en una muestra biológica es útil para distintos propósitos conocidos por los expertos en el área. Los ejemplos de dichos propósitos incluyen, transfusión sanguínea, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

Ejemplos de síntesis

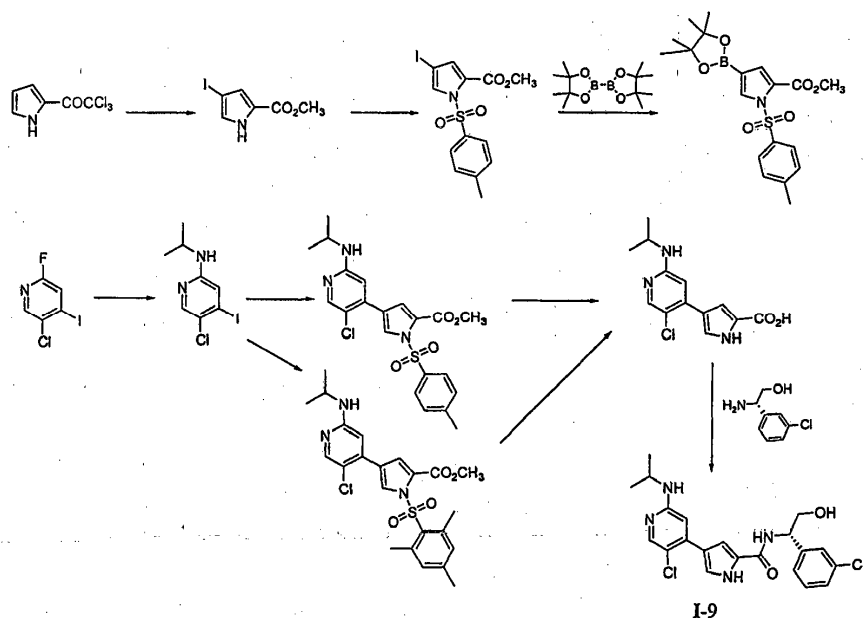
Según se usa en este documento, el término "R_t" se refiere al tiempo de retención de HPLC, en minutos, asociado al compuesto. Salvo indicación en contrario, el método HPLC utilizado para obtener el tiempo de retención informado es el siguiente:

Columna: Agilent / ZORBAX SB-C18 / 5 μm / 3.0 x 150 mm / PN 883975-302 / SN USBM001410
 Gradiente: 10 a 90% de MeCN en 8 minutos
 Flujo: 1.0 mL/minuto
 Detección: 214 nm y 254 nm

A menos que se indique lo contrario, cada ¹H NMR se obtuvo a 500 MHz en CDCl₃ y los números de los compuestos corresponden a los números de los compuestos enumerados en la tabla 1.

Ejemplo 1

El compuesto I-9 se preparó de la manera siguiente:



2,2,2-Tricloro-1-(4-yodo-1H-pirrol-2-il)etanona; A una solución en agitación de 50 g (235 mmol, 1.0 equiv.) de 2,2,2-tricloro-1-(1H-pirrol-2-il)-etanona en diclorometano seco (400 mL) en atmósfera de nitrógeno, se le agregó gota a gota una solución de monocloruro de yodo (39 g, 240 mmol, 1.02 equivalentes) en diclorometano (200 mL).

La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se lavó con carbonato de potasio al 10%, agua, tiosulfato de sodio 1.0 M, cloruro de sodio saturado, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido se recrystalizó de hexanos/acetato de metilo para obtener el compuesto del título (68.5 g, 86%) como un sólido incoloro (86%). MS FIA: 335.8, 337.8 ES-.

Éster metílico del ácido 4-yodo-1H-pirrol-2-carboxílico: A una solución en agitación de 2,2,2-tricloro-1-(4-yodo-1H-pirrol-2-il)etanona (68 g, 201 mmol, 1.0 equivalente) en metanol seco (400 mL) en atmósfera de nitrógeno, se le agregó una solución de metóxido de sodio en metanol (4.37 M, 54 mL, 235 mmol, 1.2 equivalentes) en el transcurso de 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y el crudo se particionó después entre agua y *tert*-butilmetil éter. La fase orgánica se separó, se lavó dos veces con agua y cloruro de sodio saturado, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (48 g, 96%) como un sólido incoloro que se usó directamente sin purificación adicional.

Éster metílico del ácido 4-yodo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-2-carboxílico: Se disolvió éster metílico del ácido 4-yodo-1H-pirrol-2-carboxílico (24.6 g, 98 mmol, 1.0 equivalente) en diclorometano (150 mL) y trietilamina (30 mL, 215.6 mmol, 2.2 equivalentes). Se agregaron 4-(dimetilamino)piridina (1.2 g, 9.8 mmol, 0.1 equivalente) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (20.6 g, 107.8 mmol, 1.1 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con HCl 1 M y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar en sulfato de magnesio, se eliminó el

solvente a presión reducida y el residuo se cristalizó de *tert*-butilmetil éter, produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (30 g, 75%). $R_t(\text{min})$ 8.259 minutos.

Éster metílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico: A una solución desgasificada de éster metílico del ácido 4-yodo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (20 g, 49.4 mmol, 1.0 equivalente) y bis(pinacolato)diborano (15 g, 65 mmol, 1.3 equivalentes) en DMF (200 mL) en atmósfera de nitrógeno, se le agregó aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (3.6 g, 4.9 mmol, 0.1 equivalente). Después la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. Después de eliminar la DMF a presión reducida, el residuo oleoso denso resultante se suspendió en éter dietílico (500 mL) e inmediatamente precipitó un sólido. Este sólido se eliminó por filtración y el filtrado se lavó con HCl 1 M, agua, solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó en MgSO_4 . La concentración produjo el compuesto del título como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional (10 g, 50%). LC/MS: $R_t(\text{min})$ 4.6; 406.4 ES+. MS FIA: 406.2 ES+. $^1\text{HNMR}$ δ 1.2 (s, 12H), 2.35 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 7.2 (m, 3H), 7.8 (d, 2H), 8.0 (s, 1H).

N,N-2-(5-Cloro-4-yodo-piridil)-isopropilamina:

Método A. (Microondas)

En un tubo para microondas de 10 mL, se disolvió 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (1.0 g, 3.9 mmol, 1.0 equivalente) en DMSO (4.0 mL) y después se le agregó isopropilamina (0.99 mL, 11.7 mmol, 3.0 equivalentes). El tubo se selló y se colocó bajo irradiación de microondas durante 600 s a 150 °C. Esta reacción se repitió seis veces. Se combinaron las mezclas de reacción, después se diluyeron en acetato de etilo y se lavaron con agua. Luego de secar en sulfato de sodio, el solvente se evaporó para obtener el compuesto del título como un aceite marrón denso (5.6 g, 80%) que se usó directamente sin purificación adicional. $R_t(\text{min})$ 4.614; MS FIA: 296.9 ES+. $^1\text{HNMR}$ δ 1.25 (d, 6H), 3.65 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

Método B: (Térmico)

Se disolvió 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (400 mg, 1.55 mmol, 1.0 equivalente) en etanol (5.0 mL) y después se le agregó isopropilamina (0.66 mL, 7.8 mmol, 5.0 equivalentes). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 48 horas. Después la mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua. Después de secar en sulfato de sodio, el solvente se evaporó y se obtuvo un aceite marrón denso, que se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con mezclas de hexanos/acetato de etilo (desde 99:1 hasta 80:20) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (96 mg, 21%).

Éster metílico del ácido 4-(5-cloro-2-isopropilaminopiridin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico: A una solución de *N,N*-2-(5-cloro-4-yodo-piridil)-isopropilamina (0.53 g, 1.8 mmol, 1.0 equivalente) y éster metílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (0.78 g, 1.8 mmol, 1.0 equivalente) en DME (4.0 mL) se le agregó una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1.0 mL) seguido de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.21 mg, 0.18 mmol, 0.1 equivalente). El tubo para microondas se selló y la mezcla de reacción se irradió con microondas durante 1800 s a 170 °C. El crudo de seis reacciones se combinó, se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio, se eliminó el solvente y el aceite denso resultante se adsorbió en gel de sílice. Después se purificó el crudo mediante cromatografía por desorción súbita en sílice, eluyendo con mezclas de hexanos/acetato de etilo (desde 99:1 hasta 70:30) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (3.1 g, 61% en dos pasos). $R_t(\text{min})$ 6.556. MS FIA: 448.1 ES+. $^1\text{HNMR}$ δ 1.45 (d, 6H), 2.5 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.8 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 8.0 (m, 3H), 8.3 (s, 1H).

Éster metílico del ácido 4-(5-cloro-2-isopropilaminopiridin-4-il)-1-(2,4,6-trimetilbencenosulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico: A una solución de *N,N*-2-(5-cloro-4-yodo-piridil)-isopropilamina (96 mg, 0.32 mmol, 1.0 equivalente) y éster metílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2,4,6-trimetilbencenosulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (152 mg, 0.35 mmol, 1.1 equivalentes) en DME (2 mL), se le agregó una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0.2 mL) seguida de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (37 mg, 0.032 mmol, 0.1 equivalente). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. El crudo se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio, se eliminó el solvente y el aceite denso resultante se adsorbió en gel de sílice. Después se purificó el crudo mediante cromatografía por desorción súbita en sílice, eluyendo con mezclas de hexanos/acetato de etilo (desde 99:1 hasta 80:20) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (65 mg, 43%). $R_t(\text{min})$ 7.290. MS FIA: 476.1 ES+.

Ácido 4-(5-cloro-2-isopropilaminopiridin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxílico: Método A. (Microondas)

Se agregó una solución de éster metílico del ácido 4-(5-cloro-2-isopropilaminopiridin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (3.1 g, 6.9 mmol, 1.0 equivalente) en THF (2.0 mL) a una solución de hidróxido de litio monohidratado (710 mg, 17.3 mmol, 2.5 equivalentes) en agua (3.0 mL). El tubo para microondas se selló y la mezcla de reacción se irradió con microondas durante 1200 s a 150 °C. La solución cruda se acidificó con HCl acuoso 6 N. El solvente se evaporó para obtener el compuesto del título que se usó directamente sin purificación adicional. $R_t(\text{min})$: 3.574. FIA MS: 279.9 ES+; 278.2 ES-.

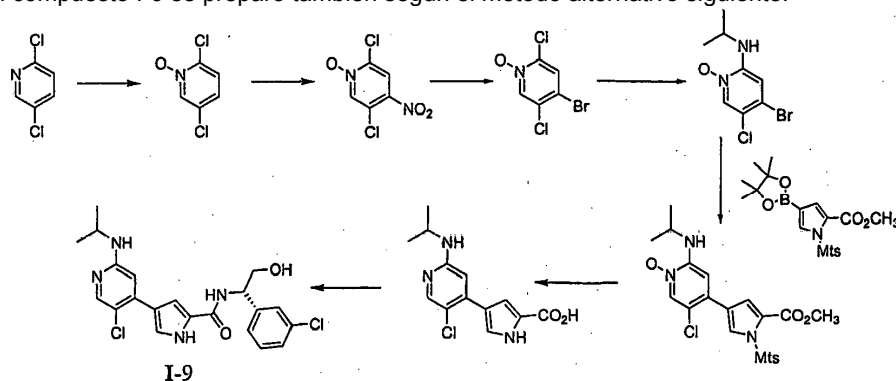
Método B: (Térmico)

Se agregó una solución de éster metílico del ácido 4-(5-cloro-2-isopropilaminopiridin-4-il)-1-(2,4,6-trimetilbencenosulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (0.69 g, 1.4 mmol, 1.0 equivalente) en THF (3.0 mL) a una solución de hidróxido de litio monohidratado (1.19 g, 29 mmol, 20.0 equivalentes) en agua (3.0 mL). Después la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. La solución cruda se acidificó con HCl acuoso 6 N hasta que se enturbió, el solvente orgánico se eliminó parcialmente y el producto precipitó. El compuesto del título se aisló por filtración y se lavó con agua y éter dietílico, produciendo un sólido blanco (0.38 g, 96%).

[1-(3-Clorofenil)-2-hidroxietil] amida del ácido 4-(5-cloro-2-isopropilaminopiridin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxílico: A una suspensión de ácido 4-(5-cloro-2-isopropilaminopiridin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (1.93 g, 6.9 mmol, 1.0 equivalente) en DMF (5.0 mL) se le agregó EDCI (1.45 g, 7.6 mmol, 1.1 equivalentes), HOBt (0.94 g, 6.9 mmol, 1.0 equivalente) y (S)-3-clorofenilglicinol (1.58 g, 7.6 mmol, 1.1 equivalentes). Después se le agregó diisopropiletilamina (2.7 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar en sulfato de sodio, el solvente se eliminó y el crudo se adsorbió en gel de sílice. La purificación se efectuó mediante cromatografía por desorción súbita en sílice, eluyendo con mezclas de hexanos/acetona (desde 80:20 hasta 60:40) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1.9 g, 64%). $R_f(\text{min})$ 4.981s. FIA MS: 433.1 ES+; 431.2 ES-. $^1\text{HNMR}$ (CD_3OD) δ 1.31 (d, 6H), 3.85 (m, 3H), 5.15 (t, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).

Ejemplo 2

El compuesto I-9 se preparó también según el método alternativo siguiente:



2,5-Dicloro-4-nitropiridina *N*-óxido: A una suspensión de 2-cloro-5-cloropiridina (10 g, 0.067 mol) en anhídrido acético (25 mL) se le agregó peróxido de hidrógeno al 30% (25 mL) en pequeñas porciones. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se calentó a 60 °C durante 30 horas. Después de eliminar el exceso de ácido acético a presión reducida, el residuo se agregó en pequeñas porciones a ácido sulfúrico concentrado (15 mL). La solución resultante se agregó a una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (15 mL) y ácido nítrico fumante (25 mL) y después se calentó a 100 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se neutralizó con carbonato de amonio sólido y finalmente con amoníaco acuoso hasta que se obtuvo un pH básico y se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (3.1 g), $R_f(\text{min})$ 3.75. MS FIA no muestra picos. $^1\text{HNMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

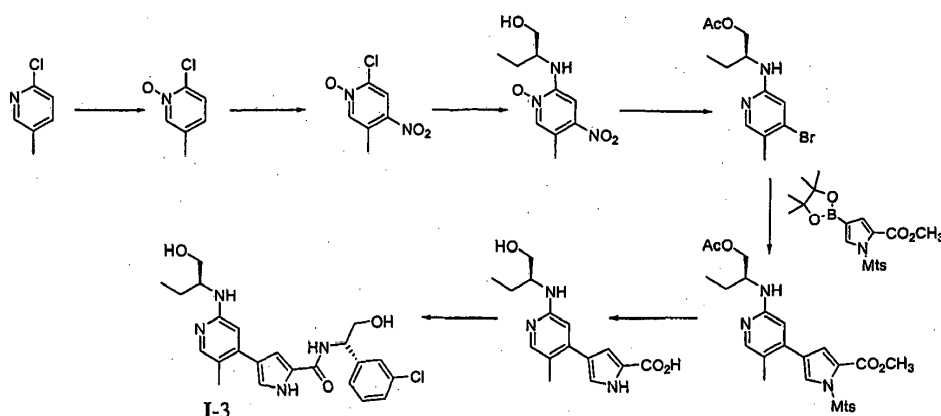
4-Bromo-2-cloro-5-*N*-isopropilpiridin-2-amina *N*-óxido: A 2,5-dicloro-4-nitropiridina *N*-óxido (400 mg, 1.9 mmol) se le agregó bromuro de acetilo (2 mL) muy lentamente. Después la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 minutos. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno y el producto crudo se secó en alto vacío. El material crudo (165 mg, 0.62 mmol) se disolvió en etanol (2 mL), se le agregó *iso*-propilamina (0.53 mL) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 horas. La solución cruda se purificó después por HPLC de fase reversa (acetonitrilo/agua/TFA al 1%) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (60 mg, 36.6%). $R_f(\text{min})$ 5.275. MS FIA: 264.8, 266.9 ES+.

[1-(3-Clorofenil)-2-hidroxietil] amida del ácido 4-(5-cloro-2-isopropilaminopiridin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (I-9): Se disolvieron 4-bromo-2-cloro-5-*N*-isopropilpiridin-2-amina *N*-óxido (25 mg, 0.094 mmol, 1.0 equivalente) y éster metílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2,4,6-trimetilbencenosulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (39 mg, 0.094 mmol, 1.0 equivalente) en benceno (5 mL) después se le agregaron Na_2CO_3 2 M (1 mL) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (115.6 mg, 0.1 mmol, 0.2 equivalente) y la suspensión resultante se calentó a reflujo a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó en sulfato de sodio anhidro para obtener éster metílico del ácido 4-(5-cloro-2-isopropilamino-piridin-4-il)-1-(2,4,6-trimetil-bencenosulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico *N*-óxido ($R_f(\text{min})$ 6.859. MS FIA: 492.0 ES+) que después se trató con una solución de PCl_3 2 M en diclorometano (1 mL) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, el solvente se eliminó bajo una corriente

de nitrógeno y el aceite crudo se disolvió en metanol (1 mL) y NaOH acuoso 1 M (1 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas, después la solución cruda se acidificó empleando HCl acuoso 1 M y se eliminó el solvente. El ácido 4-(5-cloro-2-isopropilamino-piridin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxílico resultante ($R_f(\text{min})$ 3.527. MS FIA: 279.4 ES+; 278.2 ES-) se suspendió en DMF (3 mL) junto con EDCI (36 mg, 0.19 mmol, 2 equivalentes), HOBt (26 mg, 0.19 mmol, 2 equivalentes), sal de HCl de (*S*)-3-clorofenilglicinol (59 mg, 0.28 mmol, 3 equivalentes) y DIEA (0.12 mL, 0.75 mmol, 8 equivalentes). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó en sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente a presión reducida, el producto crudo se purificó por HPLC de fase reversa (acetonitrilo/agua/TFA al 1%) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (4.8 mg, 8.1%).

Ejemplo 3

El compuesto I-3 se preparó de la manera siguiente:



2-Cloro-5-metil-4-nitropiridina *N*-óxido: El compuesto del título se preparó de manera sustancialmente similar a la descrita por Z. Talik, A. Puszko, Roczniki Chemii Ann. Soc. Chim. Polonorum 1976, 50, 2209, como sigue. A una suspensión de 2-cloro-5-metilpiridina (10 g, 0.078 mol) en anhídrido acético (25 mL) se le agregó peróxido de hidrógeno al 30% (25 mL) en pequeñas porciones. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se calentó a 60 °C durante 30 horas. Después de eliminar el exceso de ácido acético a presión reducida, el residuo se agregó en pequeñas porciones a ácido sulfúrico concentrado (15 mL). La solución resultante se agregó a una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (15 mL) y ácido nítrico fumante (25 mL) y después se calentó a 100 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se neutralizó con carbonato de amonio sólido y finalmente con amoníaco acuoso hasta que se obtuvo un pH básico y se formó un precipitado. Este precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (9.4 g, 0.050 mol, $R_f(\text{min})$ 3.272, FIA ES+ 188.9, ES- 188.0).

2-((*S*)-1-Hidroximetilpropilamino)-5-metil-4-nitro-piridina *N*-óxido: Se disolvió 2-cloro-5-metil-4-nitropiridina *N*-óxido (200 mg, 1.06 mmol, 1.0 equivalente) en etanol (1.5 mL). Después se le agregó (*S*)-2-aminobutanol (284 mg, 3.2 mmol, 3.0 equivalentes) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La solución cruda se purificó después por HPLC de fase reversa (acetonitrilo/agua/TFA) para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (146 mg, 0.61 mmol, $R_f(\text{min})$ 3.787; FIA ES+ 241.8, ES- no se observó).

Éster 2-(4-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-butílico del ácido acético: Se disolvió 2-((*S*)-1-hidroximetilpropilamino)-5-metil-4-nitro-piridina *N*-óxido (146 mg, 0.61 mmol) en bromuro de acetilo (1.5 mL). Después la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas. Se evaporó el bromuro de acetilo bajo una corriente de nitrógeno y el material crudo se disolvió en una solución 2 M de PCl_3 en diclorometano (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, después el solvente se secó en Na_2SO_4 y se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite marrón (149 mg, $R_f(\text{min})$ 4.146; FIA ES+ 300.9, ES- no se observó).

Éster metílico del ácido 4-[2-(*S*)-(1-acetoximetilpropilamino)-5-metilpiridin-4-il]-1-(2,4,6-trimetilbencenosulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico: A una solución de éster 2-(4-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-butílico del ácido acético (149 mg, 0.5 mmol, 1.0 equivalente) y éster metílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2,4,6-trimetilbencenosulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (215 mg, 0.50 mmol, 1.0 equivalente) en benceno (5 mL) se le agregó Na_2CO_3 2 M (1 mL) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (115.6 mg, 0.1 mmol, 0.2 equivalente). Después de calentar a reflujo durante 16 horas, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó en Na_2SO_4 y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título ($R_f(\text{min})$ 6.684; FIA ES+ 528.3, ES- no se observó) que se utilizó en el paso siguiente.

5 [1-(S)-(3-Clorofenilglicinol)] amida del ácido 4-[2-(S)-hidroximetilpropilamino)-5-metilpiridin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico (I-3): El éster metílico del ácido 4-[2-(S)-(1-acetoximetilpropilamino)-5-metilpiridin-4-il]-1-(2,4,6-trimetilbencenosulfonil)-1H-pirrol-2-carboxílico crudo se disolvió en metanol (1.5 mL) y NaOH acuoso 1 M (2 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de acidificar con HCl acuoso 1 M (2.2 mL), el solvente se eliminó a presión reducida y el crudo se suspendió a continuación en DMF (5 mL). Después de agregar EDCI (192 mg, 1.0 mmol), HOBt (135 mg, 1.0 mmol) y DIEA (0.48 mL, 3.0 mmol), la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de agregar sal de HCl de (S)-3-clorofenilglicinol (312 mg, 1.5 mmol) y después la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, la capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC de fase reversa (acetonitrilo/agua/TFA) para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (29.3 mg, 0.07 mmol, R_t(min) 4.563; FIA ES+ 443.1, ES- 441.5, ES+ 443.1, ES- 441.5; ¹HNMR (CD₃OD) δ 1.0 (t, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 5.1 (t, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.4 (two s, 2H), 7.6 (s, 1H).

15 Ejemplo 4

Datos de caracterización

20 Los compuestos de la presente invención se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos en los Ejemplos 1 a 3 anteriores y por métodos conocidos por los expertos en el área. Los datos de caracterización para estos compuestos se resumen en la tabla 3 siguiente que incluye datos de HPLC, MS y ¹H NMR. A menos que se indique lo contrario, los datos de ¹H NMR se obtuvieron a 500 MHz y todos los desplazamientos químicos se informan en ppm. Los números de los compuestos corresponden a los números de los compuestos indicados en las tablas 1, 2 y 3. Según se usa en este documento, el término "R_t" se refiere al tiempo de retención, en minutos, obtenido para el compuesto designado usando el método de HPLC descrito antes. Cuando se obtuvo más de una medición analítica para un determinado compuesto, como los descritos en este documento, sólo se proporciona una única medida de ejemplo.

Tabla 3. Datos de caracterización para los compuestos seleccionados de fórmula I

Nº comp. de	M+1	R _t	¹ H NMR
I-1	413.00	2.10	(CD ₃ OD) 1.3 (d, 6H), 2.3 (s, 3H), 3.7 (m, 3H), 5.1 (t, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (m, 4H), 7.4 (bs, 2H), 7.6 (s, 1H)
I-2	379.20	2.00	(CD ₃ OD) 1.3 (d, 6H), 2.3 (s, 3H), 3.85 (m, 3H), 5.15 (t, 1H), 6.9 9s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.3 (m, 6H), 7.55 (s, 1H)
I-3	443.10	2.10	(CD ₃ OD) 1.0 (t, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 5.1 (t, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.4 (two s, 2H), 7.6 (s, 1H)
I-4	393.30	2.10	(CD ₃ OD) 1.0 (t, 3H), 1.3 (d, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 5.15 (t, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.3 (t, 3H), 7.4 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H)
I-5	427.20	2.40	(CD ₃ OD) 1.0 (t, 3H), 1.2 (d, 3H), 1.6 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 5.15 (t, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.5 (two s, 2H), 7.6 (s, 1H)
I-6	427.10	2.30	(CD ₃ OD) 0.9 (t, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.55 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 5.15 (t, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.2 (m, 4H), 7.5 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)
I-7	427.10	2.40	(CD ₃ OD) 1.1 (d, 6H), 1.9 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 3.15 (d, 1H), 3.8 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H)
I-8	411.10	2.20	(CD ₃ OD) 0.65 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 5.15 (t, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)
I-9	433.70	2.30	(CD ₃ OD) 1.2 (d, 6H), 3.8 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 5.1 (t, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.4 (7.65 (s, 1H), 7.9 (s, 1H)
I-10	399.90	2.10	(CD ₃ OD) 1.2 (d, 6H), 3.8 (d, 2H), 3.9 (m, 1H), 5.1 (t, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.45 (s, 1H), 7.9 (s, 1H)
I-11	415.10	1.90	(CD ₃ OD) 1.25 (d, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 5.2 (t, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.9 (s, 1H)
I-12	449.00	2.20	(CD ₃ OD) 1.2 (d, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 5.1 (t, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.9 (s, 1H)
I-13	462.90	2.20	(CD ₃ OD) 1.0 (t, 3H), 1.6 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 5.15 (t, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.9 (s, 1H)

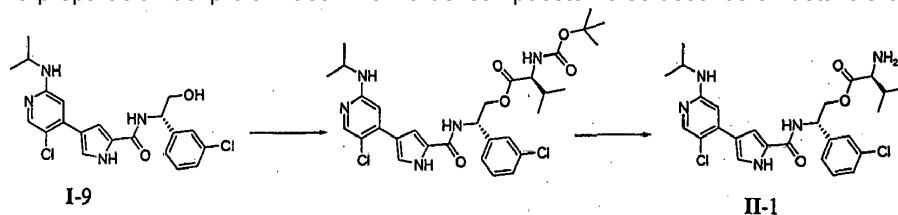
Nº de comp.	M+1	R _t	¹ H NMR
I-14	429.00	2.00	(CD ₃ OD) 1.0 (t, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 5.1 (t, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.9 (s, 1H)
I-15	447.10	2.50	(CD ₃ OD) 1.0 (t, 2H), 1.3 (d, 3H), 1.7 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 5.15 (t, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.7 (s, 1H)
I-16	477.00	2.40	(CD ₃ OD) 1.0 (t, 3H), 1.6 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 5.1 (t, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (2s, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.95 (s, 1H)
I-17	433.00	2.30	(CD ₃ OD): 8.0 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.25-7.5 (m, 6H), 5.15 (m, 1H), 3.8-3.95 (m, 3H), 1.3 (d, 6H)
I-18	449.00	2.36	(CD ₃ OD) 7.96 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.32 (s, 2H); 7.24 (s, 2H); 7.2 (s, 1H); 5.15 (t, 1H); 3.8-4.0 (m, 5H); 3.72 (m, 1H); 3.57 (m, 1H); 1.3 (s, 3H)

Ejemplo 5 (no comprendido por la invención)

Síntesis de profármacos

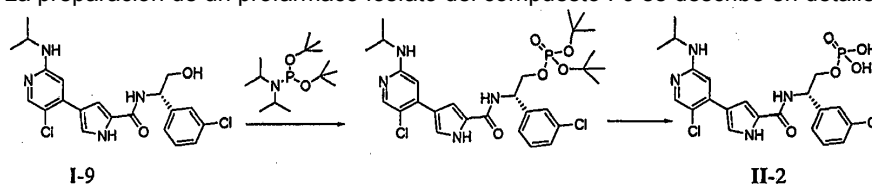
5 Los profármacos de fórmula II se preparan a partir de compuestos hidroxilo de fórmula I por diversos métodos conocidos por los expertos en el área. Estos métodos incluyen acilación mediante un ácido carboxílico deseado o formación de fosfato. Cuando el grupo hidroxilo de fórmula I es acilado por un aminoácido deseado, el grupo amino del aminoácido puede ser opcionalmente protegido por un grupo protector de amino adecuado como los descritos *supra* en este documento.

La preparación del profármaco L-valina del compuesto I-9 se describe en detalle a continuación.



15 (2S)-(S)-2-(4-(5-cloro-2-(isopropilamino)piridina-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamido)-2-(3-clorofenil)etil-2-amino-2-metilbutanoato (II-1): A una solución del compuesto I-9 (1 g, 2.3 mmol, 1.0 equivalente) en diclorometano (50 mL) se le agregaron DIEA (1.1 mL, 6.9 mmol, 3.0 equivalentes) y *N*-BOC-*L*-Valina (1.2 g, 5.52 mmol, 2.4 equivalentes). Después se le agregó PyBOP (2.9 g, 5.75 mmol, 2.5 equivalentes) lentamente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después la mezcla se lavó con agua y se secó en sulfato de sodio. El sólido crudo se adsorbió en sílice y después se purificó mediante cromatografía por desorción súbita eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 90:10 hasta 50:50), produciendo el compuesto protegido con Boc como un sólido blanco (786 mg). Este producto intermedio (761 mg, 1.2 mmol) se disolvió en dioxano (1 mL) y se trató con una solución de HCl 4 M en dioxano. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después se eliminó el solvente y se obtuvo la sal 2 x HCl del compuesto del título como un sólido blanco (571 mg). HPLC R_t: 4.56 minutos. FIA MS: 531.9 ES+; 529.8 ES-. LC/MS: R_t: 2.07 minutos; 532.0 ES+; 530.1 ES-. ¹HNMR (CD₃OD) δ 0.9 (dd, 6H), 1.35 (d, 6H), 2.2 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 5.6 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).

La preparación de un profármaco fosfato del compuesto I-9 se describe en detalle a continuación.



30 4-(5-Cloro-2-(isopropilamino)piridina-4-il)-*N*-((S)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etil)-1H-pirrol-2-carboxamida fosfato de di-*tert*-butilo: Se disolvieron el compuesto I-9 (1 g, 2.3 mmol, 1.0 equivalente) y tetrazol (241 mg, 3.45 mmol, 1.5 equivalentes) en diclorometano (5 mL) y acetonitrilo (5 mL) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agregó gota a gota diisopropil fosfoamidita de di-*tert*-butilo (1.1 mL, 3.45 mmol, 1.5 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se trató con una

solución de *tert*-butilhidroxiperoxido 6 M (3 mL) y se agitó durante 20 minutos. La solución transparente se diluyó en diclorometano y una pequeña cantidad de metanol, se lavó con Na₂S₂O₃ y agua, y se secó en sulfato de sodio. El aceite crudo se adsorbió en gel de sílice y se purificó primero mediante cromatografía por desorción súbita eluyendo con mezclas de hexano/acetona (desde 90:10 hasta 60:40) y después mediante HPLC de fase reversa (acetonitrilo/agua/TFA al 1%), produciendo el di-*t*-butil éter intermedio como un sólido blanco (336 mg). HPLC R_t: 6.53 minutos, MS FIA: 625.0 ES+; 623.1ES-.

4-(5-Cloro-2-(isopropilamino)piridina-4-il)-*N*-((*S*)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida fosfato (II-2): El producto intermedio fosfato de *t*-butilo (336 mg, 0.54 mmol) se suspendió en dioxano (5 mL) y se le agregó una solución de HCL 4 M en dioxano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se eliminó el solvente y el fosfato libre se disolvió en una solución de DMSO (15 mL), metanol (50 mL) y agua (25 mL) y se trató con una solución de Na₂CO₃ 2 M (0.25 mL). El metanol se eliminó a presión reducida y la mezcla de agua/DMSO se eliminó empleando un liofilizador para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco (187 mg). HPLC R_t: 4.24 minutos. FIA MS: 512.9 ES+; 510.9 ES-. LC/MS: R_t 2.39 minutos; 512.9 ES+; 510.9 ES-. ¹HNMR (CD₃OD) δ 1.2 (d, 6H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (dm, 2H), 5.1 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.9 (s, 1H).

Ejemplo 6

20 Ensayo de inhibición de ERK2:

Se ensayaron compuestos para determinar si inhibían a ERK2 mediante un ensayo espectrofotométrico acoplado para la enzima (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249). En este ensayo, una concentración fija de ERK2 activada (10 nM) se incubó con diversas concentraciones del compuesto en DMSO (2.5%) durante 10 minutos a 30 °C en solución amortiguadora HEPES 0.1 M, pH 7.5, que contenía MgCl₂ 10 mM, fosfoenolpiruvato 2.5 mM, NADH 200 μM, 150 μg/mL de piruvato cinasa, 50 μg/mL de lactato deshidrogenasa y péptido erktide 200 μM. La reacción se inició por adición de ATP 65 μM. Se monitoreó la velocidad de disminución de la absorbancia a 340 nM. Se evaluó la CI₅₀ a partir de los datos de velocidad como una función de la concentración del inhibidor.

30 Se encontró que los compuestos de la presente invención son inhibidores de la proteína cinasa ERK2. En ciertas realizaciones, se encontró que los compuestos inhibían la cinasa ERK2 a una concentración <0.1 μM. En otras realizaciones, se encontró que los compuestos inhibían la cinasa ERK2 a una concentración <0.01 μM.

Ejemplo 7

35 Ensayo de inhibición de ERK1

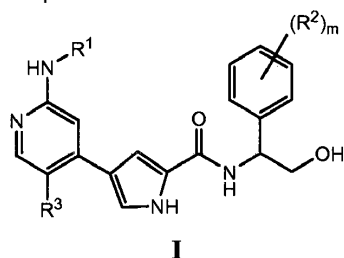
Se ensayaron compuestos para determinar si inhibían a ERK1 mediante un ensayo espectrofotométrico acoplado para la enzima (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249). En este ensayo, una concentración fija de ERK1 activada (20 nM) se incubó con diversas concentraciones del compuesto en DMSO (2.0%) durante 10 minutos a 30 °C en solución amortiguadora HEPES 0.1 M, pH 7.6, que contenía MgCl₂ 10 mM, fosfoenolpiruvato 2.5 mM, NADH 200 μM, 30 μg/mL de piruvato cinasa, 10 μg/mL de lactato deshidrogenasa y péptido erktide 150 μM. La reacción se inició por adición de ATP 140 μM (20 μL). Se monitoreó la velocidad de disminución de la absorbancia a 340 nM. Se evaluó la K_i a partir de los datos de velocidad como una función de la concentración del inhibidor.

45 Si bien hemos descrito una serie de realizaciones de esta invención, es evidente que nuestros ejemplos básicos pueden ser modificados para proporcionar otras realizaciones que utilicen los compuestos y los métodos de esta invención. Por consiguiente, se apreciará que el alcance de esta invención debe ser definido por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por las realizaciones específicas que han sido representadas a modo de ejemplo.

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el cual:

R^1 es un grupo C_{1-6} alifático, en el que R^1 está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos elegidos independientemente entre -OR o $-C_{1-3}$ haloalquilo;

10 cada R es independientemente hidrógeno o C_{1-4} alifático;

R^2 es H, fluoro o cloro;

m es 0, 1 o 2; y

R^3 es hidrógeno, C_{1-3} alifático, fluoro o cloro.

15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con -OR o $-C_{1-3}$ haloalquilo.

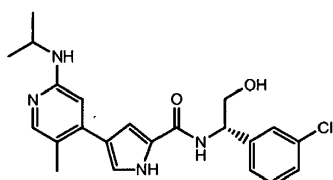
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^1 es un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con -OH, $-CHF_2$, $-CH_2F$ o $-CF_3$.

20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^1 es isopropilo, 2-butilo, ciclopropilo o etilo, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con -OH o $-CF_3$.

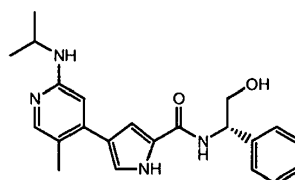
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 es hidrógeno, C_{1-3} alifático o cloro.

25 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^3 es hidrógeno, metilo o cloro.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, elegido del grupo que consiste en:

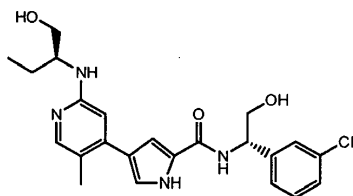


I-1

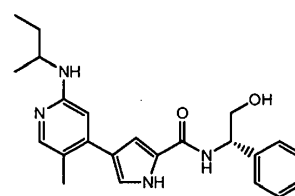


I-2

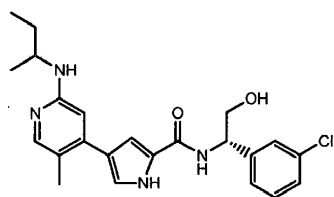
30



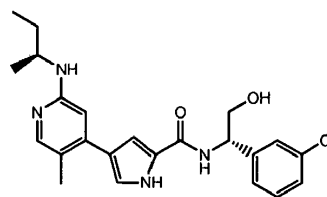
I-3



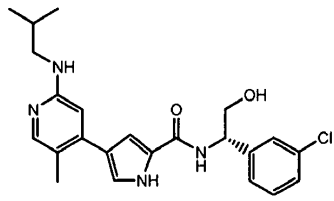
I-4



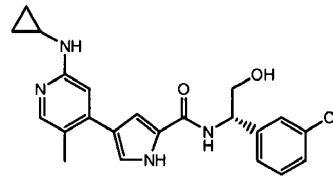
I-5



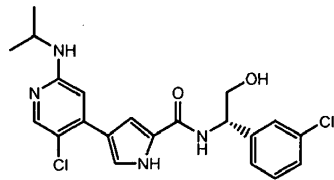
I-6



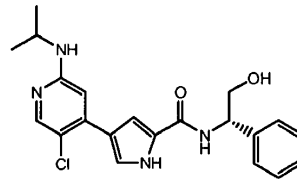
I-7



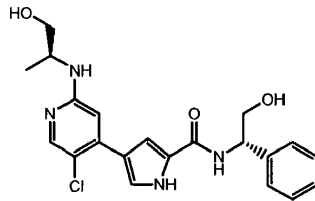
I-8



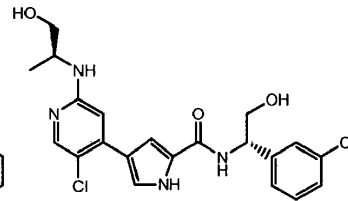
I-9



I-10

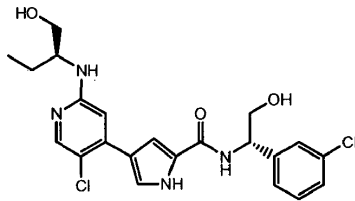


I-11

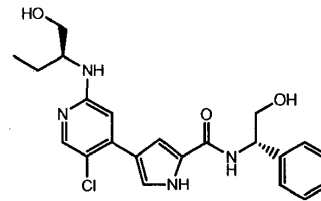


I-12

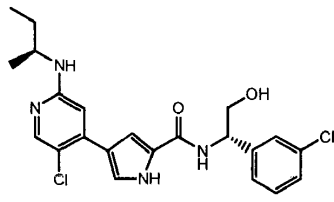
5



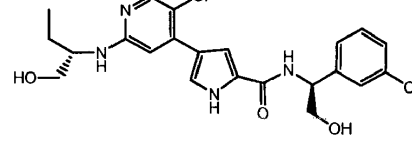
I-13



I-14

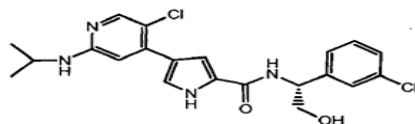


I-15



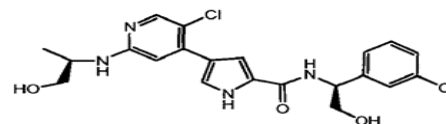
I-16

10



I-17

y



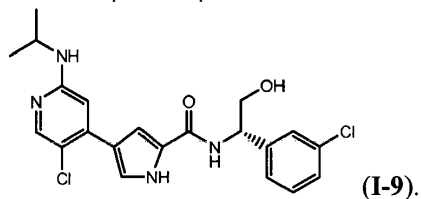
I-18.

20

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- 25
- R¹ es isopropilo o 2-butilo, donde R¹ está opcionalmente sustituido con un -OH;
 - R² es H o Cl;
 - m es 1; y
 - R³ es Cl o metilo.

9. Un compuesto que tiene la estructura siguiente:



- 5 10. Una composición que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 11. Un método de inhibición de la actividad de la proteína cinasa ERK2 en una muestra biológica *in vitro*, donde dicha muestra biológica se elige entre un cultivo celular, material de biopsia obtenido de un mamífero, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, o sus extractos, donde el método comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una composición de acuerdo con la reivindicación 10.
- 15 12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para tratar o atenuar la gravedad de una enfermedad, una afección o un trastorno en un paciente, seleccionado entre melanoma, cáncer de colon, cáncer pancreático, carcinoma renal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario o cáncer de próstata.
- 20 13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la fabricación de un medicamento destinado a tratar o atenuar la gravedad de una enfermedad, una afección o un trastorno en un paciente, seleccionado entre melanoma, cáncer de colon, cáncer pancreático, carcinoma renal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario o cáncer de próstata.