

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 608**

51 Int. Cl.:

C07D 213/76 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2010 E 10711012 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2411366**

54 Título: **Dihidropiridin sulfonamidas y dihidropiridin sulfamidas como inhibidores de MEK**

30 Prioridad:

27.03.2009 US 164319 P

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

20.08.2015

73 Titular/es:

**ARDEA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
9390 Towne Centre Drive
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**VERNIER, JEAN-MICHEL;
KIM, HONG WOO;
HITCHCOCK, MARION y
YAN, SHUNQI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 543 608 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

Dihidropiridin sulfonamidas y dihidropiridin sulfamidas como inhibidores de MEK

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a dihidropiridin sulfonamidas que son inhibidores de MEK y son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, cáncer y otras enfermedades hiperproliferativas.

10 **Antecedentes de la invención**

Los oncogenes - genes que contribuyen a la producción de cánceres - son generalmente formas mutadas de ciertos genes celulares normales ("protooncogenes"). Los oncogenes a menudo codifican versiones anormales de componentes de vías de señalización, tales como receptores tirosina quinasa, serina-treonina quinasa, o moléculas de señalización corriente abajo. Las moléculas de señalización corriente abajo centrales son las proteínas Ras, que están ancladas en la superficies internas de membranas citoplasmáticas, y que hidrolizan guanosina trifosfato (GTP) unida en guanosina difosfato (GDP). Cuando se activan por un factor de crecimiento, los receptores de factores de crecimiento inician una cadena de reacciones que conduce a la activación de la actividad de intercambio de nucleótidos guanina en Ras. Ras alterna entre un estado activo "on" con un GTP unido (a partir de ahora "Ras.GTP") y un estado inactivo "off" con un GDP unido. El estado activo "on", Ras.GTP, se une a e inactiva proteínas que controlan el crecimiento y diferenciación de células.

Por ejemplo, en la "cascada de proteína quinasa activada por mitógeno (MAP quinasa)", Ras.GTP conduce a la activación de una cascada de serina/treonina quinasa. Uno de varios grupos de quinasa conocido por requerir un Ras.GTP para su propia activación es la familia Raf. Las proteínas Raf activan "MEK1" y "MEK2", abreviaturas para quinasa que activan ERK activadas por mitógeno (donde ERK es proteína quinasa regulada por señalización extracelular, otra denominación para MAPK). MEK1 y MEK2 son serina/treonina y tirosina proteína quinasa de función doble y también se conocen como MAP quinasa quinasa. Por tanto, Ras.GTP activa Raf, que activa MEK1 y MEK2, que activan MAP quinasa (MAPK). La activación de MAP quinasa por mitógenos parece ser esencial para la proliferación, y la activación constitutiva de esta quinasa es suficiente para inducir la transformación celular. El bloqueo de la señalización de Ras corriente abajo, como por el uso de una proteína Raf-1 negativa dominante, puede inhibir completamente la mitogénesis, sea inducida desde receptores de superficie celular o desde mutantes Ras oncogénicos.

La interacción de Raf y Ras es una etapa reguladora clave en el control de la proliferación celular. Hasta la fecha, no se han identificado sustratos de MEK diferentes a MAPK; sin embargo, recientes informes indican que MEK también puede activarse por otras proteínas de señalización corriente arriba tales como MEK quinasa o MEKK1 y PKC. MAPK activada se transloca y acumula en el núcleo, donde puede fosforilar y activar factores de transcripción tales como Elk-1 y Sapla, que conduce a la expresión potenciada de genes tales como aquellos para c-fos.

Una vez activada, Raf y otras quinasa fosforilan MEK en dos restos de serina adyacentes, S²¹⁸ y S²²² en el caso de MEK-1. Estas fosforilaciones son necesarias para la activación de MEK como una quinasa. A su vez, MEK fosforila la MAP quinasa en dos restos separados por un único aminoácido: una tirosina, Y¹⁸⁵, y una treonina, T¹⁸³. MEK parece asociarse fuertemente con MAP quinasa antes de fosforilarla, lo que sugiere que la fosforilación de MAP quinasa por MEK puede requerir una fuerte interacción previa entre las dos proteínas. Dos factores - especificidad inusual de MEK y su necesidad por una fuerte interacción con MAP quinasa antes de la fosforilación - sugieren que el mecanismo de acción de MEK puede diferir suficientemente de los mecanismos de otras proteínas quinasa para permitir inhibidores selectivos de MEK. Posiblemente, dichos inhibidores funcionarían a través de mecanismos alostéricos en lugar de a través del mecanismo más habitual que implica el bloqueo de un sitio de unión a ATP.

Por tanto, MEK1 y MEK2 son dianas validadas y aceptadas para terapias antiproliferativas, incluso cuando la mutación oncogénica no afecta a la estructura o expresión de MEK. Véanse, por ejemplo, las publicaciones patentes de Estados Unidos 2003/0149015 de Barrett et al. y 2004/0029898 de Boyle et al.

El documento WO 2007/121481 A2 se refiere a compuestos sustituidos de dihidropiridinona que son inhibidores de MEK y son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, cáncer y otras enfermedades hiperproliferativas.

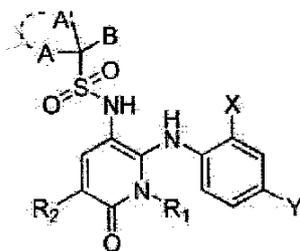
El documento WO 2007/044084 A2 se refiere a compuestos sustituidos de dihidropiridazinona y dihidropiridinona como inhibidores de MEK útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en mamíferos, y afecciones inflamatorias.

Sumario de la invención

Esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo.

65

Esta invención también proporciona compuestos de fórmula I, o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



fórmula I

5 en la que

- B es H, alquilo C₁-C₆ o alqueniilo C₂-C₆;
 donde dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados
 10 independientemente entre hidroxilo, alcoxi, oxo, amina y amina sustituida;
 A y A' son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, o alqueniilo C₂-C₆;
 donde dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados
 independientemente entre hidroxilo, alcoxi, oxo, amina y amina sustituida; o
 15 A y A' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo,
 donde cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos
 seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, y halógeno;
 X e Y son cada uno independientemente halógeno, metilo, SCH₃ o trifluorometilo;
 R₁ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueniilo C₂-C₆, cicloalqueniilo C₅-C₈ o alquiniilo C₂-C₆;
 20 donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, alqueniilo, cicloalqueniilo o alquiniilo está opcionalmente sustituido con 1-3
 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano,
 cianometilo, nitro, azido, trifluorometil difluorometoxi y fenilo, y uno o dos átomos de carbono del anillo de dichos
 grupos cicloalquilo C₃-C₆ están opcionalmente remplazados con, independientemente, O, N o S; o
 R₁ es un grupo heterocíclico de 5 o 6 átomos, dicho grupo puede ser saturado, insaturado, o aromático, que
 25 contiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N, y S, dicho grupo heterocíclico está
 opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo,
 alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometil difluorometoxi y fenilo; y
 R₂ es H, halógeno, hidroxilo, azido, ciano, cianometilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueniilo C₂-C₆,
 cicloalqueniilo C₅-C₆ o alquiniilo C₂-C₆, donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, alqueniilo cicloalqueniilo o alquiniilo
 30 está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo,
 alcoxi C₁-C₄, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo y fenilo.

En una realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X e Y son ambos halógeno.

35 En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X es halógeno e Y es CH₃, CH₂F, CHF₂, o CF₃.

En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I donde X es F e Y es Br o I.

40 En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X e Y son ambos halógeno.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X es CH₃, CH₂F, CHF₂, o CF₃, e Y es halógeno.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X e Y son halógeno y R₁ es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

50 En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X, Y, y R₂ son halógeno y R₁ es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X e Y son halógeno, R₂ es H, y R₁ es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

55

En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X, Y, y R₂ son halógeno, R₁ es alquilo C₁-C₆, C(A)A' es ciclopropilo, y B es H o alquilo C₁-C₆, donde ciclopropilo y alquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente.

5 En otra realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X e Y son halógeno, R₂ es H o metilo, R₁ es alquilo C₁-C₆, C(A)A' es ciclopropilo, y B es H o alquilo C₁-C₆, donde ciclopropilo y alquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente.

10 En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X, Y, y R₂ son halógeno, R₁ es alquilo C₁-C₆, C(A)A' es ciclobutilo, y B es H o alquilo C₁-C₆, donde alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

15 En otra realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X e Y son halógeno, R₂ es H, R₁ es alquilo C₁-C₆, C(A)A' es ciclobutilo, y B es H o alquilo C₁-C₆, donde ciclobutilo y alquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente.

20 En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X, Y, y R₂ son halógeno, R₁ es alqueno C₂-C₆, C(A)A' es ciclopropilo, y B es H o alquilo C₁-C₆, donde alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

En otra realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X e Y son halógeno, R₂ es H o metilo, R₁ es furilo, pirrolilo, o tienilo, C(A)A' es ciclopropilo, y B es H o alquilo C₁-C₆, donde ciclopropilo y alquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente.

25 En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X, Y, y R₂ son halógeno, R₁ es alquilo C₁-C₆, C(A)A' es ciclopentilo, y B es H o alquilo C₁-C₆, donde ciclobutilo y alquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente.

30 En otra realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X e Y son halógeno, R₂ es H o metilo, R₁ es alquilo C₁-C₆, C(A)A' es ciclobutilo, y B es H o alquilo C₁-C₆, donde ciclobutilo y alquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente.

35 En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X e Y son halógeno, R₂ es halógeno, C(A)A' es ciclobutilo, B es dihidroxi-alquilo C₁-C₆ y R₁ es alquilo C₁-C₆, dicho ciclobutilo y alquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente.

40 En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X e Y son halógeno, R₂ es halógeno, C(A)A' es ciclobutilo, B es dihidroxi-alquilo C₁-C₄ y R₁ es alquilo C₁-C₄, dicho ciclobutilo y alquilo C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X e Y son halógeno, R₂ es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es dihidroxi-alquilo C₁-C₆ y R₁ es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

45 En otra realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X e Y son halógeno, R₂ es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es dihidroxi-alquilo C₁-C₄ y R₁ es alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido con fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo.

50 En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X e Y son halógeno, R₂ es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es monohidroxi-alquilo C₁-C₆ y R₁ es alquilo C₁-C₆, dichos grupos alquilo y ciclopropilo están opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente.

55 En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X e Y son halógeno, R₂ es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es monohidroxi-alquilo C₁-C₆, y R₁ es alquilo C₁-C₆, dichos grupos alquilo y ciclopropilo están opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente.

60 En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X e Y son halógeno, R₂ es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es monohidroxi-alquilo C₁-C₆ y R₁ es alquilo C₁-C₄, dichos grupos alquilo y ciclopropilo están opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X es CF₃, CHF₂, CH₂F, o F; Y es halógeno; R₂ es halógeno; C(A)A' es ciclopropilo; B es H o dihidroxi-alquilo C₁-C₆; y R₁ es alquilo C₁-C₆, todos los grupos alquilo opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente.

65 En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, donde X e Y son halógeno, R₂ es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es dihidroxi-alquilo C₁-C₆ y R₁ es alquilo C₁-C₄, todos los grupos alquilo

opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, X e Y son ambos halógeno.

5 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, X es F.

En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, Y es Br o I.

10 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, Y es Br.

En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, Y es I.

En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, X es F e Y es Br.

15 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, X es F e Y es I.

En realizaciones supletorias o adicionales de compuesto de fórmula I, uno de X e Y es metilo, SCH₃ o trifluorometilo.

20 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, X e Y son independientemente metilo, SCH₃ o trifluorometilo.

En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo.

25 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclobutilo.

En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopentilo.

30 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo donde cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, y halógeno.

35 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₁ es H, alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆.

En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₁ es H.

40 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₁ es alquilo C₁-C₆.

En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₁ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometil difluorometoxi y fenilo.

45 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₁ es cicloalquilo C₃-C₆.

En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₁ es cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometil difluorometoxi y fenilo.

50 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₁ es cicloalquilo C₃-C₆, donde un átomo de carbono del anillo está remplazado con O, N o S.

55 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₁ es cicloalquilo C₃-C₆, donde un átomo de carbono del anillo está remplazado con O, N o S opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometil difluorometoxi y fenilo.

60 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₁ es cicloalquilo C₃-C₆, donde dos átomos de carbono del anillo están remplazados con O, N o S.

65 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₁ es cicloalquilo C₃-C₆, donde dos átomos de carbono del anillo están remplazados con O, N o S opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometil difluorometoxi y fenilo.

- En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₂ es H, halógeno, o alquilo C₁-C₃.
- En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₂ es H.
- 5 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₂ es halógeno.
- En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₂ es alquilo C₁-C₃.
- 10 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₁ es un grupo heterocíclico de 5 átomos, dicho grupo puede ser saturado, insaturado, o aromático, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N, y S.
- En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₁ es un grupo heterocíclico de 6 átomos, dicho grupo puede ser saturado, insaturado, o aromático, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N, y S.
- 15 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₁ es furilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolilo, piperidinilo, piridilo, o tienilo.
- 20 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo donde cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, y halógeno y R₁ es un grupo heterocíclico de 5 átomos, dicho grupo puede ser saturado, insaturado, o aromático, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N, y S.
- 25 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo donde cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, y halógeno y R₁ es un grupo heterocíclico de 6 átomos, dicho grupo puede ser saturado, insaturado, o aromático, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N, y S.
- 30 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo donde cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, y halógeno y R₁ es furilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolilo, piperidinilo, piridilo, o tienilo.
- 35 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, R₁ es alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometil difluorometoxi y fenilo.
- 40 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo donde cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, y halógeno y R₁ es alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometil difluorometoxi y fenilo.
- 45 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alquilo C₁-C₆ sin sustituir.
- 50 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alquilo C₁-C₆, sustituido con un grupo hidroxilo, alcoxi, oxo, amina o amina sustituida.
- 55 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alquilo C₁-C₆, sustituido con un grupo hidroxilo.
- En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alquilo C₁-C₆, sustituido con un grupo alcoxi.
- 60 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alquilo C₁-C₆, sustituido con un grupo oxo.
- 65 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alquilo C₁-C₆, sustituido con un grupo amina o amina sustituida.

En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alquilo C₁-C₆, sustituido con dos grupo hidroxilo.

5 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alqueno C₂-C₆ sin sustituir.

En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alqueno C₂-C₆, sustituido con un grupo hidroxilo.

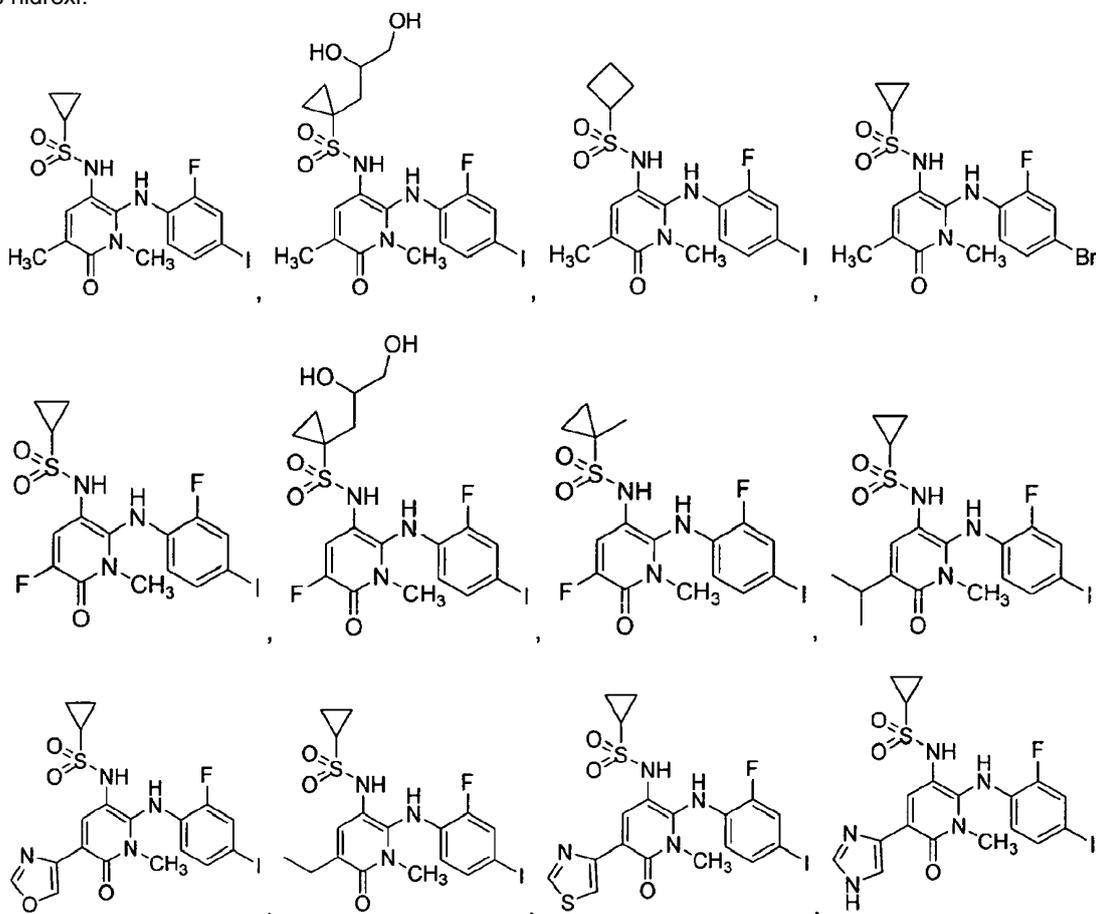
10 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alqueno C₂-C₆, sustituido con dos grupos hidroxilo.

15 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo donde cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, y B es alquilo C₁-C₆ sin sustituir.

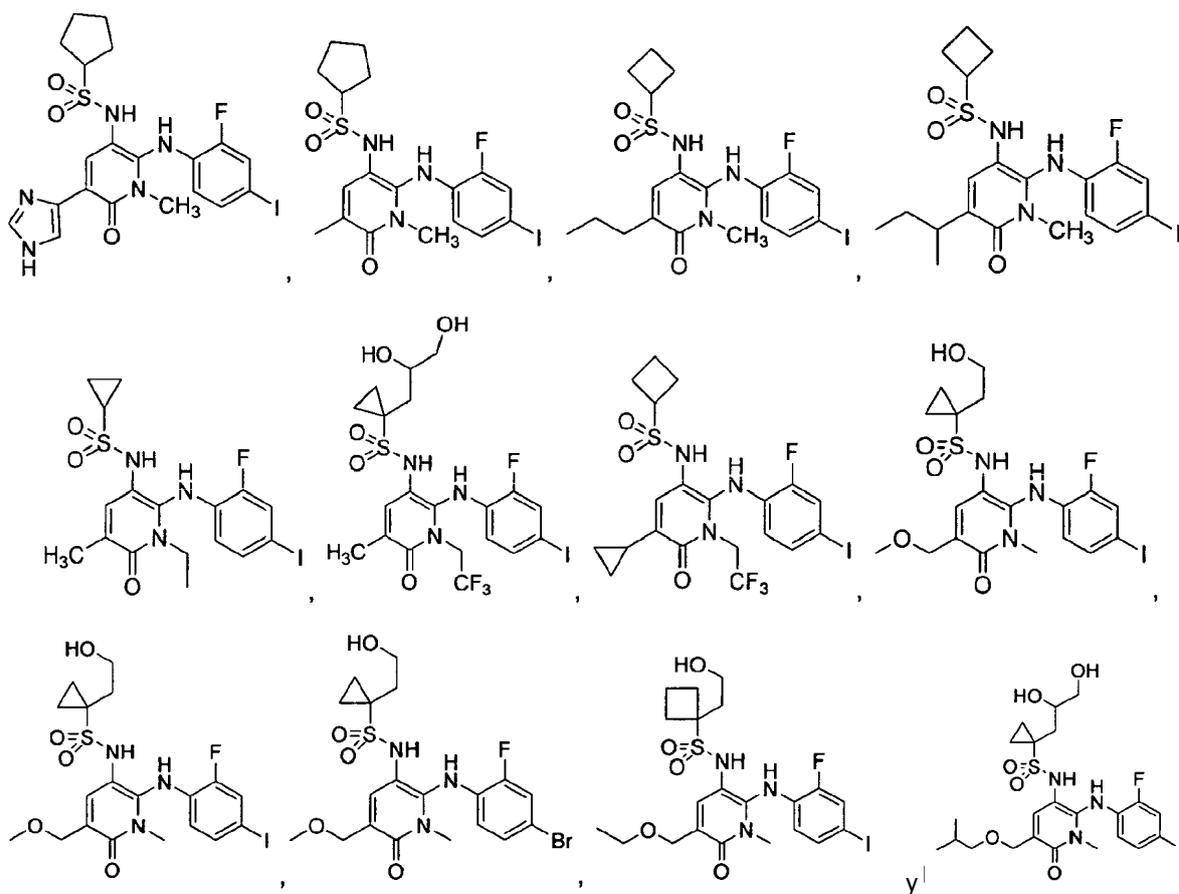
20 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo donde cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, y B es alquilo C₁-C₆, sustituido con un grupo hidroxilo.

25 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo donde cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, y B es alquilo C₁-C₆, sustituido con dos grupos hidroxilo.

30 En realizaciones supletorias o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A' son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆, donde cada alquilo C₁-C₆ está independientemente sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, y cada alqueno C₂-C₆ está independientemente sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo.



35



Los compuestos de fórmula I son inhibidores de MEK y, por consiguiente, tienen potencial como tratamiento para cáncer y otras enfermedades hiperproliferativas.

10 De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I), supra, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

15 En otros aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades eficaces de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden contener adyuvantes, excipientes, y conservantes, agentes para retardar la absorción, cargas, aglutinantes, adsorbentes, tampones, agentes disgregantes, agentes solubilizantes, otros vehículos, y otros ingredientes inertes. Los métodos de formulación de dichas composiciones son bien conocidos en la técnica.

25 En algunos aspectos, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad en un individuo que padece dicha enfermedad que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad, afección, o trastorno inflamatorio en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad, afección, o trastorno inflamatorio en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno o afección que está modulado por la cascada de MEK en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad del compuesto de fórmula I, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz para modular dicha cascada. La dosificación apropiada para un paciente particular puede determinarse, de acuerdo con métodos conocidos, por los especialistas en la técnica.

15 En otros aspectos, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o un sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración oral. En realizaciones supletorias o adicionales, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulación de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral en forma de solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como una pomada o crema, o para administración rectal como un supositorio. En realizaciones supletorias o adicionales, la composición farmacéutica está en forma monodosis adecuadas para una única administración de dosificaciones precisas. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad del compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 6 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones supletorias o adicionales, pueden requerirse niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para administración a un mamífero. En realizaciones supletorias o adicionales, el mamífero es humano. En realizaciones supletorias o adicionales, la composición farmacéutica comprende adicionalmente un vehículo, excipiente y/o adyuvante farmacéutico. En realizaciones supletorias o adicionales, la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un agente terapéutico. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre el grupo de agentes citotóxicos, agentes anti-angiogénesis y agentes antineoplásicos. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, anti-metabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasa, procarbazinas, mitoxantronas, complejos de coordinación de platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, y factores de crecimiento hematopoyéticos. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente terapéutico es taxol, bortezomib o ambos. En realizaciones supletorias o adicionales, la composición farmacéutica se administra en combinación con una terapia adicional. En realizaciones supletorias o adicionales, la terapia adicional es radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas.

60 En realizaciones supletorias o adicionales, la composición farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

65 En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para inhibir una enzima MEK. En algunas realizaciones, el método comprende poner en contacto dicha enzima MEK con una cantidad de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para inhibir dicha enzima, donde dicha enzima se inhibe. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima se inhibe al menos aproximadamente un 1 %. En realizaciones supletorias o

adicionales, la enzima se inhibe al menos aproximadamente un 2 %. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima se inhibe al menos aproximadamente un 3 %. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima se inhibe al menos aproximadamente un 4 %. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima se inhibe al menos aproximadamente un 5 %. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima se inhibe al menos aproximadamente un 10 %. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima se inhibe al menos aproximadamente un 20 %. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima se inhibe al menos aproximadamente un 25 %. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima se inhibe al menos aproximadamente un 30 %. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima se inhibe al menos aproximadamente un 40 %. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima se inhibe al menos aproximadamente un 50 %. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima se inhibe al menos aproximadamente un 60 %. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima se inhibe al menos aproximadamente un 70 %. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima se inhibe al menos aproximadamente un 75 %. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima se inhibe al menos aproximadamente un 80 %. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima se inhibe al menos aproximadamente un 90 %. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima se inhibe esencialmente de forma completa. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima MEK es MEK quinasa. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima MEK es MEK1. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima MEK es MEK2. En realizaciones supletorias o adicionales, el contacto sucede dentro de una célula. En realizaciones supletorias o adicionales, la célula es una célula de mamífero. En realizaciones supletorias o adicionales, la célula de mamífero es una célula humana. En realizaciones supletorias o adicionales, la enzima MEK se inhibe con una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad.

De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad.

De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere al uso descrito anteriormente, donde dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, una respuesta inmune celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, respuesta inmune celular inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MEK-ERK), más particularmente en que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, respuesta inmune celular inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax incluyendo tumores pulmonares no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y próstata, tumores cutáneos, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de un trastorno mediado por MEK en un individuo que padece dicho trastorno que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra por vía oral, por vía intraduodenal, por vía parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), por vía tópica o por vía rectal. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración oral. En realizaciones supletorias o adicionales, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral en forma de una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio. En realizaciones supletorias o adicionales, la composición farmacéutica está en formas monodosis adecuadas para una única administración de dosificaciones precisas. En realizaciones supletorias o adicionales, la composición farmacéutica comprende adicionalmente un vehículo, excipiente y/o adyuvante farmacéutico. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad del compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En

realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones supletorias o adicionales, pueden requerirse niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el individuo que padece el trastorno mediado por MEK es un mamífero. En realizaciones supletorias o adicionales, el individuo es un ser humano. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra en combinación con una terapia adicional. En realizaciones supletorias o adicionales, la terapia adicional es radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. En realizaciones supletorias o adicionales, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra en combinación con al menos un agente terapéutico. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre el grupo de agentes citotóxicos, agentes anti-angiogénesis o agentes antineoplásicos. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, anti-metabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasa, procarbazinas, mitoxantronas, complejos de coordinación de platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, y factores de crecimiento hematopoyéticos. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre taxol, bortezomib o ambos. En realizaciones, el trastorno mediado por MEK se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, infecciones, trastornos autoinmunes, apoplejía, isquemia, trastorno cardiaco, trastornos neurológicos, trastornos fibrogenéticos, trastornos proliferativos, trastornos hiperproliferativos, trastornos hiperproliferativos no cancerosos, tumores, leucemias, neoplasias, cánceres, carcinomas, enfermedades metabólicas, enfermedad maligna, reestenosis vascular, psoriasis, aterosclerosis, artritis reumatoide, osteoartritis, fallo cardiaco, dolor crónico, dolor neuropático, ojo seco, glaucoma de ángulo cerrado y glaucoma de ángulo ancho. En realizaciones supletorias o adicionales, el trastorno mediado por MEK es una enfermedad inflamatoria. En realizaciones supletorias o adicionales, el trastorno mediado por MEK es una enfermedad hiperproliferativa. En realizaciones supletorias o adicionales, el trastorno mediado por MEK se selecciona entre el grupo que consiste en tumores, leucemias, neoplasias, cánceres, carcinomas y enfermedad maligna. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer pulmonar, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal o leucemia. En realizaciones supletorias o adicionales, el trastorno fibrogenético es esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial o fibrosis pulmonar. En realizaciones supletorias o adicionales, se administra una cantidad eficaz de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para degradar, inhibir el crecimiento de o eliminar una célula cancerosa que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad de una composición eficaz para degradar, inhibir el crecimiento de o eliminar dicha célula, comprendiendo la composición un compuesto de fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las células cancerosas comprenden células de cáncer cerebral, de mama, pulmonar, de ovario, pancreático, de próstata, renal, o colorrectal. En realizaciones supletorias o adicionales, la composición se administra con al menos un agente terapéutico. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente terapéutico es taxol, bortezomib o ambos. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre el grupo que consiste en agentes citotóxicos, agentes anti-angiogénesis y agentes antineoplásicos. En realizaciones supletorias o adicionales, los agentes antineoplásicos se seleccionan entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasa, procarbazinas, mitoxantronas, complejos de coordinación de platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, y factores de crecimiento hematopoyéticos. En algunas realizaciones, las células cancerosas se degradan. En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el 1 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el 2 % de las células cancerosas.

En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el 3 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el 4 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el 5 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el 10 % de las células cancerosas.

En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el 20 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el 25 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el 30 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el 40 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el 50 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el 60 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el 70 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el

75 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el 80 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el 90 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se degrada el 100 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se degradan esencialmente todas las células cancerosas. En algunas realizaciones, las células cancerosas se eliminan. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 1 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 2 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 3 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 4 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 5 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 10 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 20 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 25 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 30 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 40 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 50 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 60 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 70 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 75 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 80 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 90 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se elimina el 100 % de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se eliminan esencialmente todas las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 1 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 2 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 3 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 4 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 5 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 10 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 20 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 25 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 30 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 40 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 50 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 60 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 70 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 75 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 80 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 90 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerosas en aproximadamente el 100 %. En realizaciones supletorias o adicionales, se usa una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad proliferativa en un individuo que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es cáncer, psoriasis, reestenosis, enfermedad autoinmune, o aterosclerosis. En realizaciones supletorias o adicionales, la enfermedad proliferativa es una enfermedad hiperproliferativa. En realizaciones supletorias o adicionales, la enfermedad proliferativa se selecciona entre el grupo que consiste en tumores, leucemias, neoplasias, cánceres, carcinomas y enfermedad maligna. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer pulmonar, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal o leucemia. En realizaciones supletorias o adicionales, el trastorno fibrogenético es esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial o fibrosis pulmonar. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer pulmonar, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal o leucemia. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer cerebral o carcinoma adrenocortical. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer de mama. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer de ovario. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer pancreático. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer de próstata. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer renal. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer colorrectal. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es leucemia mieloide. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es glioblastoma. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es linfoma folicular. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es leucemia aguda pre-B. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es leucemia-B linfocítica crónica. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es mesotelioma. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer de línea microcítica. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra en combinación con una terapia adicional. En realizaciones supletorias o adicionales, la terapia adicional es radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. En realizaciones supletorias o

adicionales, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra en combinación con al menos un agente terapéutico. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre el grupo de agentes citotóxicos, agentes anti-angiogénesis y agentes antineoplásicos. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasa, procarbazinas, mitoxantronas, complejos de coordinación de platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, y factores de crecimiento hematopoyéticos. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre taxol, bortezomib o ambos. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral, por vía intraduodenal, por vía parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), por vía tópica o por vía rectal. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones supletorias o adicionales, pueden requerirse niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el individuo que padece la enfermedad proliferativa es un mamífero. En realizaciones supletorias o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones supletorias o adicionales, se administra una cantidad eficaz de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad inflamatoria en un individuo que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones supletorias o adicionales, la enfermedad inflamatoria se selecciona entre enfermedades inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, artritis juvenil, artritis reumática aguda, artritis enteropática, artritis neuropática, artritis psoriásica, artritis piogénica, arterosclerosis, lupus sistémico eritematoso, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, esofagitis por reflujo, enfermedad de Crohn, gastritis, asma, alergias, síndrome de sufrimiento respiratorio, pancreatitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, psoriasis, eccema o esclerodermia. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra en combinación con una terapia adicional. En realizaciones supletorias o adicionales, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra en combinación con al menos un agente terapéutico. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral, por vía intraduodenal, por vía parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), por vía tópica o por vía rectal. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones supletorias o adicionales, pueden requerirse niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el individuo que padece la enfermedad inflamatoria es un mamífero. En realizaciones

supletorias o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones supletorias o adicionales, se administra una cantidad eficaz de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

5 En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o profilaxis de cáncer en un individuo que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer pulmonar, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal o leucemia. En realizaciones
 10 supletorias o adicionales, el trastorno fibrogenético es esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial o fibrosis pulmonar. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer pulmonar, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal o leucemia. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer cerebral o carcinoma adrenocortical. En realizaciones supletorias o adicionales, el
 15 cáncer es cáncer de mama. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer de ovario. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer pancreático. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer de próstata. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer renal. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer colorrectal. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es leucemia mieloide. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es glioblastoma. En realizaciones
 20 supletorias o adicionales, el cáncer es linfoma folicular. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es leucemia aguda pre-B. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es leucemia-B linfocítica crónica. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es mesotelioma. En realizaciones supletorias o adicionales, el cáncer es cáncer de línea microcítica. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra en combinación con una terapia adicional. En realizaciones supletorias o adicionales, la
 25 terapia adicional es radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. En realizaciones supletorias o adicionales, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra en combinación con al menos un agente terapéutico. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre el grupo de agentes citotóxicos, agentes anti-angiogénesis y agentes antineoplásicos. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasa, procarbazinas, mitoxantronas, complejos de coordinación de platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, y factores de crecimiento hematopoyéticos. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre taxol, bortezomib o ambos. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral, por vía intraduodenal, por vía parenteral
 35 (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), por vía tópica o por vía rectal. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones supletorias o adicionales, pueden requerirse niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el individuo que padece cáncer es un mamífero. En realizaciones supletorias o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones supletorias o adicionales, se administra una cantidad eficaz de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

60 En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para reducir el tamaño de un tumor, inhibir el aumento del tamaño del tumor, reducir la proliferación del tumor o prevenir la proliferación del tumor en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se reduce el tamaño de un tumor. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 1 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 2 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 3 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 4 %. En realizaciones

supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 5 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 10 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 20 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 25 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 30 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 40 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 50 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 60 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 70 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 75 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 80 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 85 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 90 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 95 %. En realizaciones supletorias o adicionales, el tumor se erradica. En algunas realizaciones, el tamaño de un tumor no aumenta. En algunas realizaciones, se reduce la proliferación del tumor. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 1 %. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 2 %. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 3 %. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 4 %. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 5 %. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 10 %. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 20 %. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 25 %. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 30 %. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 40 %. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 50 %. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 60 %. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 70 %. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 75 %. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 80 %. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 90 %. En algunas realizaciones, la proliferación del tumor se reduce en al menos el 95 %. En algunas realizaciones, se evita la proliferación del tumor. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra en combinación con una terapia adicional. En realizaciones supletorias o adicionales, la terapia adicional es radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. En realizaciones supletorias o adicionales, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra en combinación con al menos un agente terapéutico. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre el grupo de agentes citotóxicos, agentes anti-angiogénesis y agentes antineoplásicos. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasa, procarbrazinas, mitoxantronas, complejos de coordinación de platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, y factores de crecimiento hematopoyéticos. En realizaciones supletorias o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre taxol, bortezomib o ambos. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral, por vía intraduodenal, por vía parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), por vía tópica o por vía rectal. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones supletorias o adicionales, pueden requerirse niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el individuo que padece cáncer es un mamífero. En realizaciones supletorias o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones supletorias o adicionales, se administra una cantidad eficaz de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para conseguir un efecto en un paciente que comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente, donde el

efecto se selecciona entre el grupo que consiste en inhibición de diversos cánceres, enfermedades inmunológicas, y enfermedades inflamatorias. En algunas realizaciones, el efecto es inhibición de diversos cánceres. En realizaciones supletorias o adicionales, el efecto es inhibición de enfermedades inmunológicas. En realizaciones supletorias o adicionales, el efecto es inhibición de enfermedades inflamatorias. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra en combinación con una terapia adicional. En realizaciones supletorias o adicionales, la terapia adicional es radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. En realizaciones supletorias o adicionales, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra en combinación con al menos un agente terapéutico. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral, por vía intraduodenal, por vía parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), por vía tópica o por vía rectal. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En realizaciones supletorias o adicionales, niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones supletorias o adicionales, pueden requerirse niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones supletorias o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el individuo que padece cáncer es un mamífero. En realizaciones supletorias o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones supletorias o adicionales, se administra una cantidad eficaz de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

Descripción detallada

Las nuevas características de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención por referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en que se utilizan los principios de la invención.

Aunque se han mostrado y descrito en este documento realizaciones preferidas de la presente invención, dichas realizaciones se proporcionan a modo de ejemplo solamente. Debe entenderse que pueden emplearse diversas alternativas a las realizaciones de la invención descrita en este documento en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de los aspectos de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén cubiertos por las mismas.

Los encabezados de sección usados en este documento son con fines organizativos solamente y no deben entenderse como limitantes de la materia tratada descrita.

Cierta terminología química

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el comprendido habitualmente por un especialista en la técnica a la que pertenece la materia tratada reivindicada.

En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para términos en este documento, prevalecerán los de esta sección. Cuando se hace referencia a una URL u otro de estos identificadores o direcciones, se entiende que dichos identificadores pueden cambiar y la información particular en Internet puede aparecer y desaparecer, pero puede encontrarse información equivalente buscando en Internet u otra fuente de referencia apropiada. Referencias a ello evidencian la disponibilidad y diseminación pública de dicha información.

Debe apreciarse que la anterior descripción general y la siguiente descripción detallada son solamente ejemplares y explicativas y no son restrictivas de ninguna materia tratada reivindicada. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural salvo que se indique específicamente de otro modo. Debe apreciarse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "uno", "una" y "el", "la" incluyen referentes plurales salvo que el contexto indique claramente lo contrario. También debe apreciarse que el uso de "o" significa "y/o" salvo que se indique de otro modo. Además, el uso del término "incluyendo" así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye", y "incluido" no es limitante.

Puede encontrarse la definición de términos químicos convencionales en trabajos de referencia, incluyendo Carey y Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ª ED." Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. Salvo que se indique de otro modo, se emplean métodos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, IR y espectroscopía UV/Vis y farmacología, pertenecientes a las habilidades de la técnica. Salvo que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de, química analítica, química orgánica sintética, y química medicinal y farmacéutica descritos en este documento son aquellos conocidos en la técnica. Pueden usarse técnicas convencionales para síntesis químicas, análisis químicos, preparación, formulación y suministro farmacéutico, y tratamiento de pacientes. Las reacciones y técnicas de purificación pueden realizarse por ejemplo, usando kits de especificaciones del fabricante o como se consigue habitualmente en la técnica o como se describe en este documento. Las anteriores técnicas y procedimientos pueden realizarse generalmente de métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diversos referentes generales y más específicos que se citan y analizan en toda la presente memoria descriptiva. En toda la memoria descriptiva, pueden elegirse grupos y sustituyentes de los mismos por un especialista en el campo para proporcionar restos y compuestos estables.

Cuando se especifican grupos sustituyentes por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, igualmente abarcan los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda. Como ejemplo no limitante, $-\text{CH}_2\text{O}-$ es equivalente a $-\text{OCH}_2-$.

Salvo que se indique de otro modo, el uso de términos químicos generales, tal como, aunque sin limitación, "alquilo", "amina", "arilo", son equivalente a sus formas opcionalmente sustituidas. Por ejemplo, "alquilo", como se usa en este documento, incluirá alquilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos presentados en este documento pueden poseer uno o más estereocentros y cada centro puede existir en la configuración R o S, o combinaciones de las mismas. Asimismo, los compuestos presentados en este documento pueden poseer uno o más dobles enlaces y cada uno puede existir en la configuración E (*trans*) o Z (*cis*), o combinaciones de las mismas. Debe entenderse que la presentación de un estereoisómero, regioisómero, diastereómero, enantiómero o epímero particular incluye todos los posibles estereoisómeros, regioisómeros, diastereómeros, enantiómeros o epímeros y mezclas de los mismos. Por tanto, los compuestos presentados en este documento incluyen todas las formas diferentes de configuración estereoisomérica, regioisomérica, diastereomérica, enantiomérica, y epimérica así como las correspondientes mezclas de las mismas. Las técnicas para invertir o dejar sin cambiar un estereocentro particular, y aquellas para resolver mezclas de estereoisómeros son bien conocidas en la técnica y pertenece a la habilidad de los especialistas en la técnica la elección de un método apropiado para una situación particular. Véase, por ejemplo, Furniss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5ª ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; y Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128.

Las expresiones "resto", "resto químico", "grupo" y "grupo químico", como se usan en este documento se refieren a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Los restos químicos son entidades químicas a menudo reconocidas incluidas en o adjuntadas a una molécula.

El término "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura más grande.

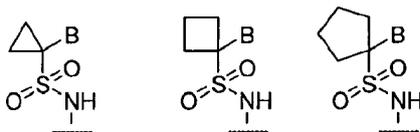
La expresión "grupo catalítico" se refiere a un grupo funcional químico que ayuda a la catálisis que actúa disminuyendo la barrera de activación para la reacción.

El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia posteriormente descrito puede suceder o no, y que la descripción incluye casos donde dicho evento o circunstancia sucede y casos en que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" significa cualquier "alquilo" o "alquilo sustituido" como se define a continuación. Además, un grupo opcionalmente sustituido puede estar sin sustituir (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), completamente sustituido (por ejemplo, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), mono-sustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) o sustituido a un nivel en cualquier punto entre completamente sustituido y mono-sustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CFHCHF}_2$, etc.). Los especialistas en la técnica entenderán con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrón de sustitución (por ejemplo, alquilo sustituido incluirá grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos, que a su vez se definen como incluyendo grupos alquilo opcionalmente sustituidos, potencialmente *ad infinitum*) que son estéricamente inviables y/o sintéticamente no factibles. Por tanto, cualquier sustituyente descrito debe entenderse generalmente como teniendo un peso molecular máximo de aproximadamente 1.000 dalton, y más típicamente, hasta aproximadamente 500 dalton (excepto en aquellos casos donde se pretenden claramente sustituyentes macromoleculares, por ejemplo, polipéptidos, polisacáridos, polietilenglicoles, ADN, ARN y similares).

Como se usa en este documento, $\text{C}_1\text{-C}_x$ incluye $\text{C}_1\text{-C}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_3$... $\text{C}_1\text{-C}_x$. A modo de ejemplo solamente, un grupo denominado como " $\text{C}_1\text{-C}_4$ " indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en el resto, es decir grupos que contienen 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono o 4 átomos de carbono, así como los intervalos $\text{C}_1\text{-C}_2$ y $\text{C}_1\text{-C}_3$. Por tanto, a modo de ejemplo solamente, "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ " indica que hay de uno a cuatro

átomos de carbono en el grupo alquilo, es decir, el grupo alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, y t-butilo. Siempre que aparece en este documento, un intervalo numérico tal como "de 1 a 10" se refiere a cada uno de los enteros en el intervalo dado; por ejemplo, "de 1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo puede tener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, 6 átomos de carbono, 7 átomos de carbono, 8 átomos de carbono, 9 átomos de carbono, o 10 átomos de carbono.

La expresión "A y A'" junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo", como se usa en este documento, se refiere a las siguientes estructuras para compuestos de fórmula I y II:



El término "hidrocarburo" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un compuesto o grupo químico que contiene solamente átomos de carbono e hidrógeno.

Los términos "heteroátomo" o "hetero" como se usan en este documento, solos o en combinación, se refieren a un átomo diferente de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos pueden seleccionarse independientemente entre oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño pero sin limitación a estos átomos. En realizaciones en que están presentes dos o más heteroátomos, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales entre sí, o algunos o todos de los dos o más heteroátomos pueden ser cada uno diferentes de los otros.

El término "alquilo" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un mono-radical hidrocarburo saturado de cadena lineal opcionalmente sustituido, o de cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferiblemente de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-amilo y hexilo, y grupos alquilo más largos, tales como heptilo, octilo y similares. Siempre que aparece en este documento, un intervalo numérico tal como "alquilo C₁-C₆" o "alquilo C₁₋₆", significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la existencia del término "alquilo" donde no se indica intervalo numérico.

El término "alquilenilo" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un di-radical derivado del mono-radical definido anteriormente, alquilo. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), isopropileno (-CH(CH₃)CH₂-) y similares.

El término "alquenilo" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un mono-radical hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituido, o de cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferiblemente de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. El grupo puede estar en la conformación *cis* o *trans* sobre el(los) doble(s) enlace(s), y debe entenderse que incluye ambos isómeros. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación etenilo (-CH=CH₂), 1-propenilo (-CH₂CH=CH₂), isopropenilo [-C(CH₃)=CH₂], butenilo, 1,3-butadienilo y similares. Siempre que aparece en este documento, un intervalo numérico tal como "alquenilo C₂-C₆" o "alquenilo C₂₋₆", significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la existencia del término "alquenilo" donde no se indica intervalo numérico.

El término "alquenileno" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un di-radical derivado del mono-radical alquenilo definido anteriormente. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación etenileno (-CH=CH-), los isómeros propenileno (por ejemplo, -CH₂CH=CH- y -C(CH₃)=CH-) y similares.

El término "alquinilo" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un mono-radical hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituido o cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferiblemente de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 1,3-butadiinilo y similares. Siempre que aparece en este documento, un intervalo numérico tal como "alquinilo C₂-C₆" o "alquinilo C₂₋₆", significa que el grupo alquinilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la existencia del término "alquinilo" donde no se indica intervalo numérico.

El término "alquinileno" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un di-radical derivado del mono-radical definido anteriormente, alquinilo. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación etinileno ($-C\equiv C-$), propargileno ($-CH_2-C\equiv C-$) y similares.

5 El término "alifático" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un hidrocarburo no aromático opcionalmente sustituido, de cadena lineal o cadena ramificada, no cíclico, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado. Por tanto, el término incluye colectivamente grupos alquilo, alquenilo y alquinilo.

10 Los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" como se usa en este documento, solos o en combinación, se refieren a estructuras alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituido respectivamente, como se ha descrito anteriormente, en que uno o más de los átomos de carbono de la cadena del esqueleto (y cualquier átomo de hidrógeno asociado, según lo apropiado) están cada uno independientemente remplazados con un heteroátomo (es decir un átomo diferente de carbono, tal como, aunque sin limitación, oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, fósforo, estaño o combinaciones de los mismos), o grupos heteroatómico tal como, aunque sin limitación -O-

15 O-, -S-S-, -O-S-, -S-O-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NH-, -P(O)₂-, -O-P(O)₂-P(O)₂O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SnH₂- y similares.

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalquinilo" como se usan en este documento, solos o en combinación, se refieren a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituido respectivamente, como se ha definido anteriormente, en que uno o más átomos de hidrógeno están remplazados por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones pueden remplazarse dos o más átomos de hidrógeno con átomos de halógeno que son iguales entre sí (por ejemplo, difluorometilo); en otras realizaciones pueden remplazarse dos o más átomos de hidrógeno con átomos de halógeno que no son todos iguales entre sí (por ejemplo, 1-cloro-1-fluoro-1-yodoetilo). Los ejemplos no limitantes de grupos haloalquilo son fluorometilo y bromoetilo. Un ejemplo no limitante de un grupo haloalquenilo es bromoetenilo. Un ejemplo no limitante de un grupo haloalquinilo es cloroetinilo.

20

25

El término "perhalo" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a grupos en que todos los átomos de hidrógeno están remplazados por flúor, cloro, bromo, yodo, o combinaciones de los mismos. Por tanto, como ejemplo no limitante, el término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en este documento, en que todos los átomos H se han remplazado por flúor, cloro, bromo o yodo, o combinaciones de los mismos. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquilo es bromo, cloro, fluorometilo. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquenilo es tricloroetenilo. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquinilo es tribromopropinilo.

30

La expresión "cadena de carbono" como se usa en este documento, sola o en combinación, se refiere a cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo o heteroalquinilo, que es lineal, cíclico, o cualquier combinación de los mismos. Si la cadena es parte de un enlazador y ese enlazador comprende uno o más anillos como parte de la estructura central, con el fin de calcular la longitud de cadena, la "cadena" solamente incluye aquellos átomos de carbono que componen la parte inferior o superior de un anillo dado y no ambos, y cuando la parte inferior y superior del anillo o anillos no son equivalentes en longitud, se usará la distancia más corta para determinar la longitud de cadena. Si la cadena contiene heteroátomos como parte de la estructura, esos átomos no se calculan como parte de la longitud de la cadena de carbono.

35

40

Las expresiones "ciclo", "cíclico", "anillo" y "anillo de miembros" como se usan en este documento, solas o en combinación, se refieren a cualquier estructura covalentemente cerrada, incluyendo sistemas de anillos alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos y policíclicos condensados o no condensados como se describe en este documento. Los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los anillos pueden formar parte de un sistema condensado de anillos. Se entiende que la expresión "de miembros" indica la cantidad de átomos del esqueleto que constituyen el anillo. Por tanto, a modo de ejemplo solamente, ciclohexano, piridina, pirano y pirimidina son anillos de seis miembros y ciclopentano, pirrol, tetrahidrofurano y tiofeno son anillos de cinco miembros.

45

50

El término "condensado" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a estructuras cíclicas en que dos o más anillos comparten uno o más enlaces.

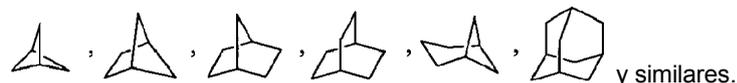
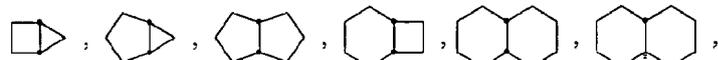
El término "cicloalquilo" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un anillo de mono-radical hidrocarburo opcionalmente sustituido, saturado, que contiene de tres a aproximadamente quince átomos de carbono en el anillo o de tres a aproximadamente diez átomos de carbono en el anillo, aunque puede incluir átomos de carbono adicionales no del anillo como sustituyentes (por ejemplo, metilciclopropilo). Siempre que aparece en este documento, un intervalo numérico tal como "cicloalquilo C₃-C₆" o "cicloalquilo C₃₋₆", significa que el grupo cicloalquilo puede consistir en 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, es decir, es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o cicloheptilo, aunque la presente definición también cubre la existencia del término "cicloalquilo" donde no se indica intervalo numérico. El término incluye radicales condensados, no condensados, unidos y espiro. Un cicloalquilo condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados donde el anillo de unión es un anillo cicloalquilo, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo, y biciclo [2.2.1] heptilo y sistemas de anillos adamantilo.

55

60

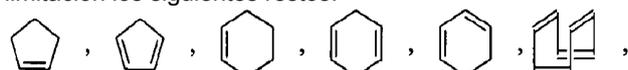
65

Los ejemplos ilustrativos incluyen, aunque sin limitación los siguientes restos:

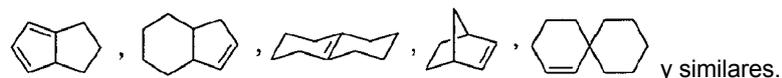


5

El término "cicloalqueno" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un anillo mono-radical de hidrocarburo opcionalmente sustituido no aromático, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y de tres a aproximadamente veinte átomos de carbono en el anillo, de tres a aproximadamente doce átomos de carbono en el anillo, o de tres a aproximadamente diez átomos de carbono en el anillo. El término incluye radicales condensados, no condensados, unidos y espiro. Un cicloalqueno condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados donde el anillo de unión es un anillo cicloalqueno, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Los sistemas de anillos condensados pueden condensarse a través de un enlace que es un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de cicloalquenos incluyen, aunque sin limitación ciclohexenilo, ciclopentadienilo y sistemas de anillos biciclo[2.2.1]hept-2-eno. Los ejemplos ilustrativos incluyen, aunque sin limitación los siguientes restos:



20

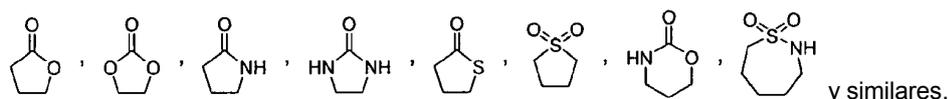
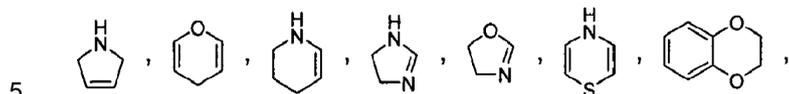
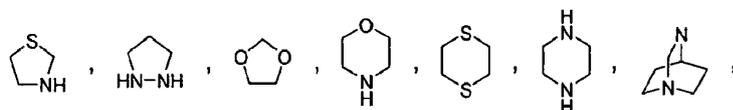
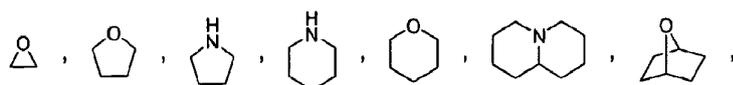


Los términos "alíciclico" o "alíciclico" como se usan en este documento, solos o en combinación, se refieren a un sistema de anillos de hidrocarburo no aromático opcionalmente sustituido, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que contiene de tres a aproximadamente veinte átomos de carbono en el anillo, de tres a aproximadamente doce átomos de carbono en el anillo, o de tres a aproximadamente diez átomos de carbono en el anillo. Por tanto, los términos incluyen colectivamente grupos cicloalquilo y cicloalqueno.

25

Las expresiones "heterocíclico no aromático" y "heteroalíciclico" como se usa en este documento, solas o en combinación, se refieren a mono-radicales de anillo no aromático opcionalmente sustituido, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que contiene de tres a aproximadamente veinte átomos en el anillo, donde uno o más de los átomos en el anillo son un átomo diferente de carbono, independientemente seleccionados entre oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño aunque sin limitación a estos átomos. En realizaciones en que están presentes dos o más heteroátomos en el anillo, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales entre sí, o algunos o todos de los dos o más heteroátomos pueden ser cada uno diferentes entre sí. Las expresiones incluyen radicales condensados, no condensados, unidos y espiro. Un radical heterocíclico no aromático condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados donde el anillo de unión es un heterociclo no aromático, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Los sistemas de anillo condensados pueden condensarse a través de un enlace sencillo o un doble enlace, así como a través de enlaces que son carbono-carbono, carbono-heteroátomo o heteroátomo-heteroátomo. Las expresiones también incluyen radicales que tienen de tres a aproximadamente doce átomos en el anillo de esqueleto, así como aquellos que tienen de tres a aproximadamente diez átomos en el anillo de esqueleto. La unión de una subunidad heterocíclica no aromática a su molécula precursora puede ser mediante un heteroátomo o un átomo de carbono. Asimismo, la sustitución adicional puede ser mediante un heteroátomo o un átomo de carbono. Como ejemplo no limitante, un heterociclo no aromático de imidazolidina puede unirse a una molécula precursora mediante sus átomos de N (imidazolidin-1-ilo o imidazolidin-3-ilo) o cualquiera de sus átomos de carbono (imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo o imidazolidin-5-ilo). En ciertas realizaciones, los heterociclos no aromáticos contienen uno o más grupos carbonilo o tiocarbonilo tales como, por ejemplo, grupos que contienen oxo y tio. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, dihydrofuranilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihydropiranilo, dihydrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolinilo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también mencionados como heterociclos no aromáticos, incluyen:

55



10 Las expresiones también incluyen todas las formas de anillo de los carbohidratos, incluyendo aunque sin limitación los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos.

15 El término "aromático" como se usa en este documento, se refiere a un resto de anillo plano, cíclico o policíclico, que tiene un sistema de electrones π deslocalizado que contiene $4n+2$ π electrones, donde n es un entero. Los anillos aromáticos pueden formarse por cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos. Los aromáticos pueden sustituirse opcionalmente y pueden ser monocíclicos o policíclicos de anillos condensados. El término aromático abarca tanto todos los anillos que contienen carbono (por ejemplo, fenilo) como aquellos anillos que contienen uno o más heteroátomos (por ejemplo, piridina).

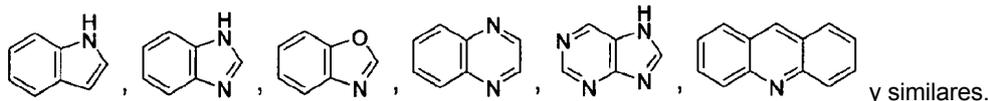
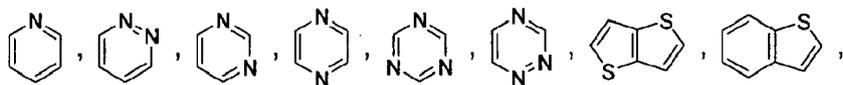
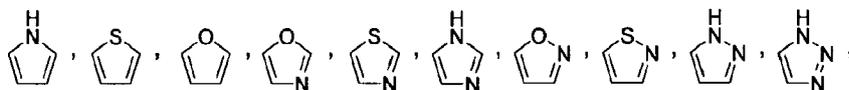
20 El término "arilo" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido de seis a aproximadamente veinte átomos de carbono en el anillo, e incluye anillos arilo condensados y no condensados. Un radical de anillo arilo condensado contiene de dos a cuatro anillos condensados donde el anillo de unión es un anillo arilo, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Además, el término arilo incluye anillos condensados y no condensados que contienen de seis a aproximadamente doce átomos de carbono en el anillo, así como aquellos que contienen de seis a aproximadamente diez átomos de carbono en el anillo. Un ejemplo no limitante de un grupo arilo de un único anillo incluye fenilo; un grupo arilo de anillo condensado incluye naftilo, fenantrenilo, antraceno, azuleno; y un grupo bi-arilo no condensado incluye bifenilo.

30 El término "arileno" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un di-radical derivado del mono-radical definido anteriormente, arilo. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,2-naftileno y similares.

35 El término "heteroarilo" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a mono-radicales aromáticos opcionalmente sustituidos que contienen de aproximadamente cinco a aproximadamente veinte átomos en el anillo de esqueleto, donde uno o más de los átomos en el anillo son un heteroátomo independientemente seleccionado entre oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño aunque sin limitación a estos átomos y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. En realizaciones en que están presentes dos o más heteroátomos en el anillo, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales entre sí, o algunos o todos de los dos o más heteroátomos pueden ser cada uno diferentes entre sí. El término heteroarilo incluirá radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos condensados y no condensados que tienen al menos un heteroátomo. El término heteroarilo también incluye heteroarilos condensados y no condensados que tienen de cinco a aproximadamente doce átomos en el anillo de esqueleto, así como aquellos que tienen de cinco a aproximadamente diez átomos en el anillo de esqueleto. La unión a un grupo heteroarilo puede ser mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. Por tanto, como ejemplo no limitante, un grupo imidazol puede unirse a una molécula precursora mediante cualquiera de sus átomos de carbono (imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo), o sus átomos de nitrógeno (imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo). Asimismo, un grupo heteroarilo puede sustituirse adicionalmente mediante cualquier o todos sus átomos de carbono, y/o cualquiera o todos sus heteroátomos. Un radical heteroarilo condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados donde el anillo de unión es un anillo heteroaromático y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Un ejemplo no limitante de un grupo heteroarilo de un único anillo incluye piridilo; grupos heteroarilo de anillo condensado incluyen bencimidazolilo, quinolinilo, acridinilo; y un grupo bi-heteroarilo no condensado incluye bipyridinilo. Ejemplos adicionales de heteroarilos incluyen, sin limitación, furanilo, tienilo, oxazolilo, acridinilo, fenazinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiofenilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, imidazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, indolizino, isotiazolilo, isoindoliloxadiazolilo, indazolilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazinilo, pirazolilo, purinilo, ftalazinilo, pteridinilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazolilo, tetrazolilo,

55

tiazolilo, triazinilo, tiadiazolilo y similares, y sus óxidos, tales como por ejemplo piridil-N-óxido. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:



10 El término "heteroarileno" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un di-radical derivado del mono-radical heteroarilo definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación piridinilo y pirimidinilo.

15 El término "heterociclilo" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere colectivamente a grupos heteroalícicilo y heteroarilo. En este documento, siempre que se indica la cantidad de átomos de carbono en un heterociclo (por ejemplo, heterociclo C₁-C₆), debe estar presente al menos un átomo no de carbono (el heteroátomo) en el anillo. Denominaciones tales como "heterociclo C₁-C₆" se refiere solamente a la cantidad de átomos de carbono en el anillo y no se refiere a la cantidad total de átomos en el anillo. Denominaciones tales como "heterociclo de 4-6 miembros" se refiere a la cantidad total de átomos que están contenidos en el anillo (es decir, un anillos de cuatro, cinco, o seis miembros, en que al menos un átomo es un átomo de carbono, al menos un átomo es un heteroátomo y los dos a cuatro átomos restantes son átomos de carbono o heteroátomos). Para heterociclos que tienen dos o más heteroátomos, esos dos o más heteroátomos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen solamente tres átomos en el anillo, mientras que los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos cinco átomos en el anillo. La unión (es decir unión a una molécula precursora o sustitución adicional) a un heterociclo puede ser mediante un heteroátomo o un átomo de carbono.

30 El término "carbociclilo" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere colectivamente a grupos alicícilo y arilo; es decir estructuras de anillo todas de carbono, covalentemente cerradas, que pueden ser saturadas, parcialmente insaturadas, completamente insaturadas o aromáticas. Los anillos carbocíclicos pueden formarse por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos de carbono. Los carbociclos pueden estar opcionalmente sustituidos. El término distingue entre anillos heterocíclicos en que la estructura de anillo contiene al menos un átomo que es diferente de carbono.

35 Los términos "halógeno", "halo" o "haluro" como se usan en este documento, solo o en combinación se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "hidroxi" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere al mono-radical -OH.

40 El término "ciano" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere al mono-radical -CN.

El término "cianometilo" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere al mono-radical -CH₂CN.

45 El término "nitro" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere al mono-radical -NO₂.

El término "oxi" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere al di-radical -O-.

El término "oxo" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere al di-radical =O.

50 El término "carbonilo" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere al di-radical -C(=O)-, que también puede escribirse como -C(O)-.

Los términos "carboxi" o "carboxilo" como se usan en este documento, solos o en combinación, se refieren al resto -C(O)OH, que también puede escribirse como -COOH.

55 El término "alcoxi" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquil éter, -O-alquilo, incluyendo los grupos -O-alifático y -O-carbociclilo, donde los grupos alquilo, alifático y carbociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos, y donde los términos alquilo, alifático y carbociclilo son como se definen en este documento. Los ejemplos no limitantes de radicales alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-

butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi y similares.

El término "sulfínilo" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere al di-radical $-S(=O)-$.

5 El término "sulfonilo" como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere al di-radical $-S(=O)_2-$.

Los términos "sulfonamida", "sulfonamido" y "sulfonamidilo" como se usa en este documento, solos o en combinación, se refieren a los grupos di-radicales $-S(=O)_2-NH-$ y $-NH-S(=O)_2-$.

10 Los términos "sulfamida", "sulfamido" y "sulfamidilo" como se usa en este documento, solos o en combinación, se refieren al grupo di-radical $-NH-S(=O)_2-NH-$.

El término "reactivo", como se usa en este documento, se refiere a un nucleófilo o electrófilo usado para crear enlaces covalentes.

15 Debe apreciarse que en casos donde se usan dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, el primer radical nombrado es considerado como terminal y el último radical nombrado es considerado como unido a la estructura en cuestión. Por tanto, por ejemplo, el radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión por el grupo alquilo.

20 **Cierta terminología farmacéutica**

La expresión "inhibidor de MEK" como se usa en este documento se refiere a un compuesto que muestra una CI_{50} con respecto a la actividad de MEK, de no más de aproximadamente 100 μM o no más de aproximadamente 50 μM , medida en el ensayo de quinasa Mek1 descrito en líneas generales en este documento. " CI_{50} " es esa concentración de inhibidor que reduce la actividad de una enzima (por ejemplo, MEK) al nivel la mitad del máximo. Se ha descubierto que los compuestos descritos en este documento muestran inhibición contra MEK. Los compuestos de la presente invención preferiblemente muestran una CI_{50} con respecto a MEK de no más de aproximadamente 10 μM , más preferiblemente, no más de aproximadamente 5 μM , incluso más preferiblemente no más de aproximadamente 1 μM , y mucho más preferiblemente, no más de aproximadamente 200 nM, medida en el ensayo de quinasa Mek1 descrito en este documento.

El término "sujeto", "paciente" o "individuo" como se usa en este documento en referencia a individuos que padecen un trastorno, y similares, abarca mamíferos y no mamíferos. Ejemplos de mamíferos incluyen, aunque sin limitación, cualquier miembro de la clase Mamífero: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, aunque sin limitación, aves, peces y similares. En una realización de los métodos y composiciones proporcionados en este documento, el mamífero es un ser humano.

Lo términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", y otros equivalentes gramaticales como se usa en este documento, incluyen alivio, reducción o mejora de una enfermedad o síntomas de la afección, prevención de síntomas adicionales, mejora o prevención de causas metabólicas subyacentes de síntomas, inhibición de la enfermedad o afección, por ejemplo, detención del desarrollo de la enfermedad o afección, alivio de la enfermedad o afección, inducción de regresión de la enfermedad o afección, alivio de una afección causada por la enfermedad o afección, o detención de los síntomas de la enfermedad o afección, y pretenden incluir profilaxis. Las expresiones incluyen adicionalmente conseguir un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, un beneficio terapéutico se consigue con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de modo que se observe una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente puede aún estar afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que presenta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque puede no haberse hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

Las expresiones "cantidad eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" como se usa en este documento, se refieren a una cantidad suficiente de al menos un agente o compuesto que se administra que aliviará en alguna medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se esté tratando. El resultado puede ser reducción y/o alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto descrito en este documento necesaria para proporcionar una disminución clínicamente significativa en una enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarse usando técnicas, tales como un estudio de escala de dosis.

65 Los términos "administrar", "administrando", "administración" y similares, como se usan en este documento, se refieren a los métodos que pueden usarse para posibilitar el suministro de compuesto o composiciones al sitio

deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, aunque sin limitación vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal. Los especialistas en la técnica están familiarizados con las técnicas de administración que pueden emplearse con los compuestos y métodos descritos en este documento, por ejemplo, como se analiza en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. actual; Pergamon; y Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa. En realizaciones preferidas, los compuestos y composiciones descritos en este documento se administran por vía oral.

El término "aceptable" como se usa en este documento, con respecto a una formulación, composición o ingrediente, significa que no tiene efecto nocivo persistente sobre la salud general del sujeto que se está tratando.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" como se usa en este documento, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o propiedades de los compuestos descritos en este documento, y es relativamente no tóxico, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interacciona de un modo nocivo con cualquiera de los componentes de la composición en que está contenido.

La expresión "composición farmacéutica", como se usa en este documento, se refiere a un compuesto biológicamente activo, opcionalmente mezclando con al menos un componente químico farmacéuticamente aceptable, tal como, aunque sin limitación vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes.

El término "vehículo" como se usa en este documento, se refiere a compuestos o agentes químicos relativamente no tóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto en células o tejidos.

El término "agonista", como se usa en este documento, se refiere a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, un activador enzimático o un modulador hormonal que potencia la actividad de otra molécula o la actividad de un sitio receptor.

El término "antagonista", como se usa en este documento, se refiere a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, un inhibidor enzimático, o un modulador hormonal, que disminuye, o evita la acción de otra molécula o la actividad de un sitio receptor.

El término "modular", como se usa en este documento, significa interactuar con una diana directamente o indirectamente para alterar la actividad de la diana, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, para potenciar la actividad de la diana, para inhibir la actividad de la diana, para limitar la actividad de la diana, o para prolongar la actividad de la diana.

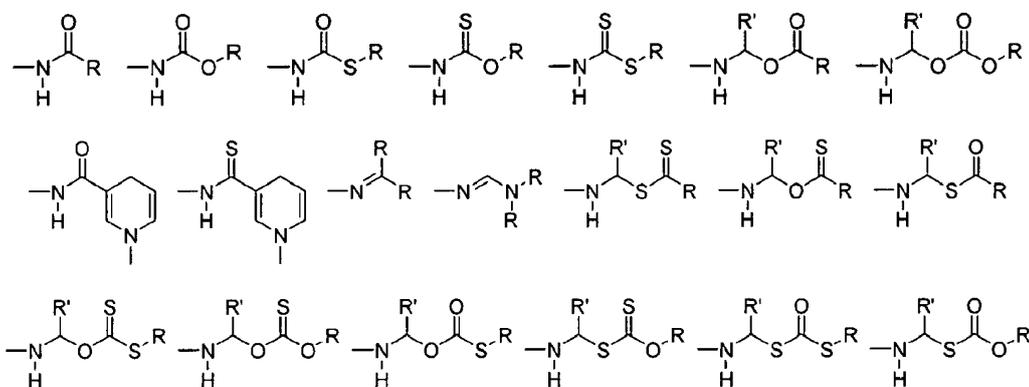
El término "modulador", como se usa en este documento, se refiere a una molécula que interacciona con una diana directamente o indirectamente. Las interacciones incluyen, aunque sin limitación, las interacciones de un agonista y un antagonista.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en este documento, se refiere a sales que retienen la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Los compuestos descritos en este documento pueden poseer grupos ácidos o básicos y por lo tanto pueden reaccionar con cualquiera de varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos descritos en este documento con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, incluyendo dichas sales, acetato, acrilato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, butin-1,4-dioato, canforato, canforsulfonato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cloruro, citrato, ciclopentanopropionato, decanoato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexina-1,6-dioato, hidroxibenzoato, γ -hidroxibutirato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isobutirato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metoxibenzoato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 1-naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, pirofosfato, pirofosfato, propiolato, ftalato, fenilacetato, fenilbutirato, propanosulfonato, salicilato, succinato, sulfato, sulfito, succinato, suberato, sebacato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato undeconato y xilenosulfonato. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque en sí mismos no son farmacéuticamente aceptable, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. (Véase por ejemplo Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19.) Además, los compuestos descritos en este documento que pueden comprender un grupo ácido libre pueden reaccionar con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina

primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas y alcalino-térreas representativas incluyen las sales litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio y similares. Ejemplos ilustrativos de bases incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de colina, carbonato sódico, N⁺(alquil C₁₋₄)₄, y similares. Aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. Debe entenderse que los compuestos descritos en este documento también incluyen la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico que puedan contener. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante dicha cuaternización. Véase, por ejemplo, Berge *et al.*, *supra*.

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento incluyen, aunque sin limitación, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados N-acilo, derivados N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácido, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato. Se conocen diversas formas de profármacos en la técnica. Véase por ejemplo Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 y *Method in Enzymology*, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, pág. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" en *A Textbook of Drug Design and Development*, Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Ed., 1991, Capítulo 5, pág. 113-191; y Bundgaard, H., *Advanced Drug Delivery Review*, 1992, 8, 1-38, cada uno de los cuales se incorpora en este documento como referencia. Los profármacos descritos en este documento incluyen, aunque sin limitación, los siguientes grupos y combinaciones de estos grupos; profármacos derivados de amina

:



Los profármacos hidroxil incluyen, aunque sin limitación aciloxialquil ésteres, alcóxicarboniloxialquil ésteres, alquil ésteres, aril ésteres y ésteres que contienen disulfuro.

Los términos "potenciar" o "potenciador", como se usa en este documento, significa aumentar o prolongar en potencia o duración un efecto deseado. Por tanto, respecto a potenciar el efecto de agentes terapéuticos, el término "potenciar" se refiere a la capacidad de aumentar o prolonga, en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad eficaz potenciadora", como se usa en este documento, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

Las expresiones "combinación farmacéutica", "administrar una terapia adicional", "administrar un agente terapéutico adicional" y similares, como se usan en este documento, se refieren a una terapia farmacéutica resultante de mezclar o combinar más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. La expresión "combinación fija" significa que al menos uno de los compuestos descritos en este documento, y al menos un co-agente, se administran ambos a un paciente de forma simultánea en forma de una única entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que al menos uno de los compuestos descritos en este documento, y al menos un co-agente, se administran a un paciente como entidades diferentes de forma simultánea, concurrente o secuencial con límites de tiempo intermedios variables, donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el organismo del paciente. Éstos también se aplican a terapias de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

Se entiende que las expresiones "co-administración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales o similares, como se usan en este documento, abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en que los agentes se administran por la misma vía de administración o diferente o en el mismo momento o diferentes momentos. En algunas realizaciones los compuestos descritos en este documento se co-administrarán con otros agentes. Estas expresiones abarcan la administración de dos o más agentes a un animal de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el animal al mismo tiempo. Éstas incluyen administración simultánea en composiciones diferentes, administración en diferentes momentos en composiciones separadas, y/o administración en una composición en que ambos agentes están presentes. Por tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención y el(los) otro(s) agente(s) se administran en una única composición. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención y el(los) otro(s) agente(s) están mezclados en la composición.

El término "metabolito", como se usa en este documento, se refiere a un derivado de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza.

5 La expresión "metabolito activo", como se usa en este documento, se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza.

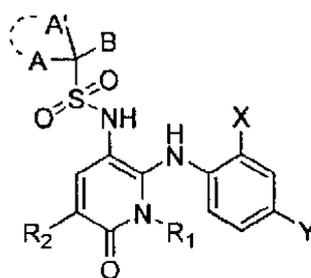
El término "metabolizado", como se usa en este documento, se refiere a la suma de los procesos (incluyendo, aunque sin limitación, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) mediante los cuales un organismo cambia una sustancia particular. Por tanto, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una diversidad de reacciones oxidativas y reductoras mientras que las uridina difosfato glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula activada de ácido glucurónico a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Puede obtenerse información adicional sobre el metabolismo en *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª Edición, McGraw-Hill (1996).

15

Compuestos

Se describen en este documento compuestos de fórmula I, sales, solvatos, polimorfos, ésteres o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos,

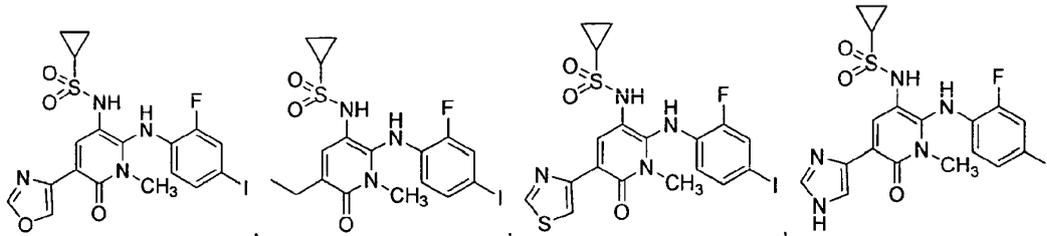
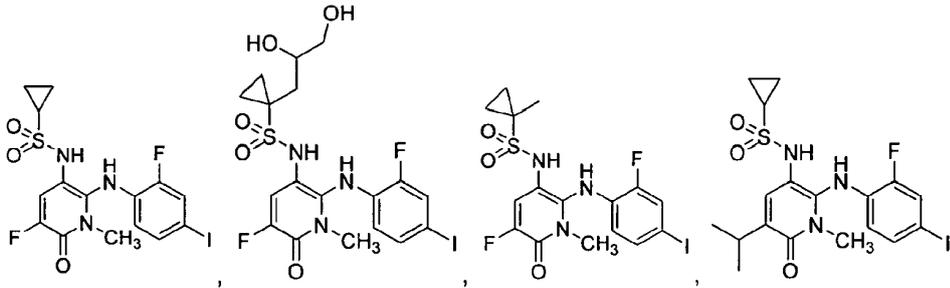
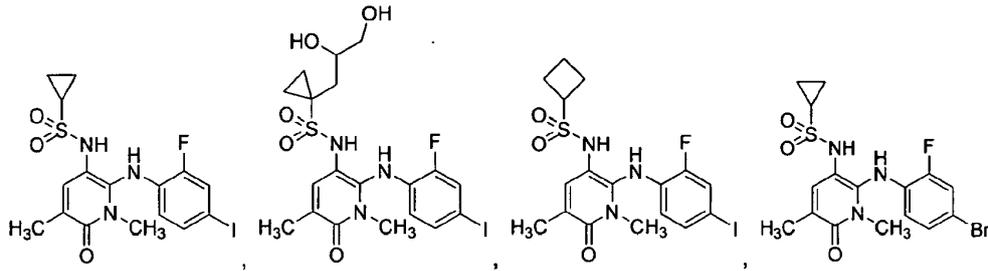
20



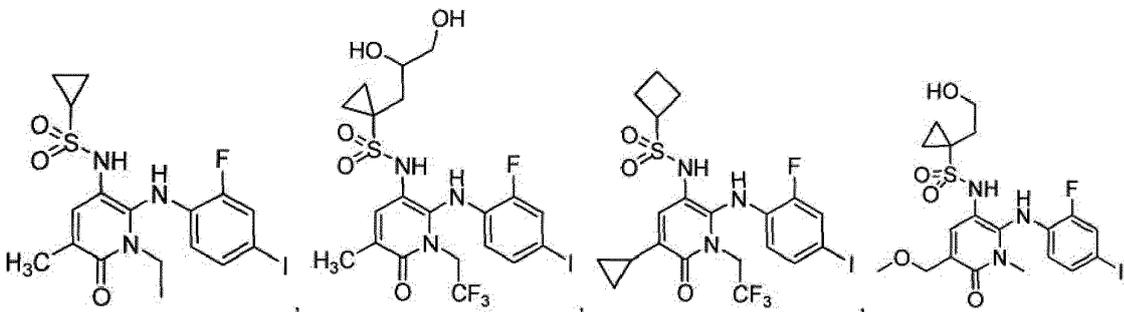
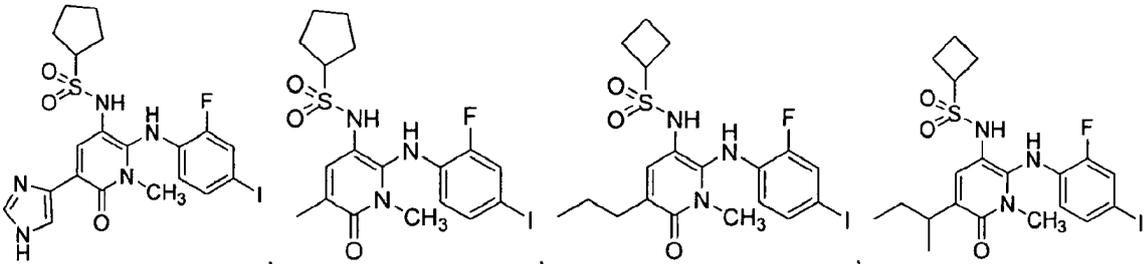
fórmula I

en la que

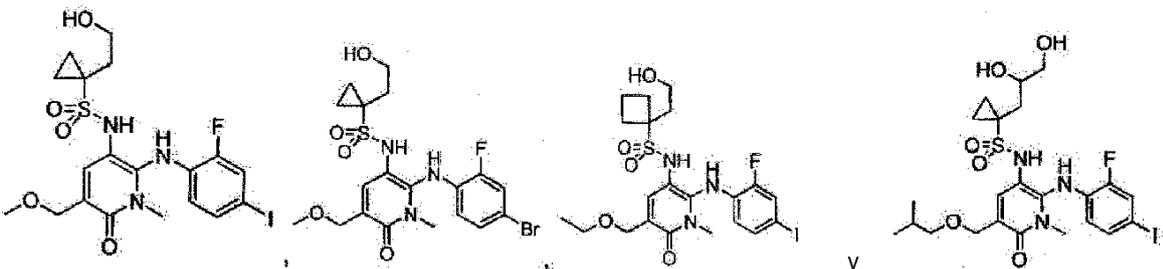
- 25 B es H, alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆;
 donde dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi, oxi, amina y amina sustituida;
 A y A' son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, o alqueno C₂-C₆;
 donde cada alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi, oxi, amina y amina sustituida; o
 30 A y A' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, donde cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, y halógeno;
 X e Y son cada uno independientemente halógeno, metilo, SCH₃ o trifluorometilo;
 R₁ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₅-C₆ o alquino C₂-C₆;
 35 donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno o alquino está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometil difluorometoxi y fenilo, y uno o dos átomos de carbono en el anillo de dichos grupos cicloalquilo C₃-C₆ están remplazados opcionalmente con, independientemente, O, N o S; o
 R₁ es un grupo heterocíclico de 5 o 6 átomos, dicho grupo puede ser saturado, insaturado, o aromático, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N, y S, dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometil difluorometoxi y fenilo; y
 40 R₂ es H, halógeno, hidroxilo, azido, ciano, cianometilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₅-C₆ o alquino C₂-C₆, donde dicho grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno o alquino está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo y fenilo.
 45



5



10



y

En una realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En realizaciones supletorias o adicionales, la invención proporciona compuestos de fórmula I y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones supletorias o adicionales, la invención proporciona compuestos de fórmula I y sus polimorfos farmacéuticamente aceptables.

10 En realizaciones supletorias o adicionales, la invención proporciona compuestos de fórmula I y sus ésteres farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones supletorias o adicionales, la invención proporciona compuestos de fórmula I y sus tautómeros farmacéuticamente aceptables.

15 En realizaciones supletorias o adicionales R_1 está condensado al anillo al que está unido.

20 En realizaciones supletorias o adicionales, B es H, alquilo C_1-C_4 , o alquenilo C_2-C_6 , donde dicho alquenilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi, oxo, amina y amina sustituida.

25 En realizaciones supletorias o adicionales, A y A' son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4 , o alquenilo C_2-C_6 , donde dicho alquenilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi, oxo, amina y amina sustituida.

Además de las definiciones dadas anteriormente para los grupos A, A', B, D, X, Y, R_1 y R_2 se incluyen sustituciones adicionales que podrían contemplarse por los especialistas en las técnicas química y farmacéutica.

30 Los compuestos de fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, profármacos farmacéuticamente aceptables, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden modular la actividad de enzimas MEK; y, por tanto, son útiles para tratar enfermedades o afecciones en que la actividad aberrante de la enzima MEK contribuye a la patología y/o síntomas de una enfermedad o afección.

35 **Procedimientos sintéticos**

En otro aspecto, se proporcionan métodos para sintetizar los compuestos descritos en este documento. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento pueden prepararse por los métodos descritos a continuación. Los siguientes procedimientos y ejemplos pretenden ilustrar esos métodos. Ni los procedimientos ni los ejemplos deben entenderse como limitantes de la invención de ninguna manera. Los compuestos descritos en este documento también pueden sintetizarse usando técnicas sintéticas convencionales conocidas para los especialistas en la técnica o usando métodos conocidos en la técnica en combinación con métodos descritos en este documento. Además, los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción presentados en este documento pueden variar de acuerdo con la práctica y conocimiento de los especialistas en la técnica.

45 Los materiales de partida usados para la síntesis de los compuestos descritos en este documento pueden obtenerse de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Ws.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.), o los materiales de partida pueden sintetizarse. Los compuestos descritos en este documento, y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes pueden sintetizarse usando técnicas y materiales conocidos para los especialistas en la técnica, tal como se describe, por ejemplo, en March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4^a Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4^a Ed., Vol. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS* 3^a Ed., (Wiley 1999) (todos los cuales se incorporan por referencia en sus totalidad). Los métodos generales para la preparación de compuestos descritos en este documento pueden obtenerse de reacciones conocidas en el campo, y las reacciones pueden modificarse mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados, como reconocerían los especialistas en la técnica, para la introducción de los diversos restos encontrados en las fórmulas proporcionadas en este documento. Como guía pueden utilizarse los siguientes métodos sintéticos.

Formación de enlaces covalentes por reacción de un electrófilo con un nucleófilo

60 Los compuestos descritos en este documento pueden modificarse usando diversos electrófilos o nucleófilos para formar nuevos grupos funcionales o sustituyentes. La siguiente tabla titulada "Ejemplos de enlaces covalentes y precursores de los mismos" enumera ejemplos seleccionados de enlaces covalentes y grupos funcionales precursores que los producen y pueden usarse como guía hacia la diversidad de combinaciones de electrófilos y nucleófilos disponibles. Los grupos funcionales precursores se muestran como grupos electrófilos y grupo nucleófilos.

65

Producto de unión covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Carboxamidas	Ésteres activados	Aminas/anilinas
Carboxamidas	Acil azidas	Aminas/anilinas
Carboxamidas	Acil haluros	Aminas/anilinas
Ésteres	Acil haluros	Alcoholes/fenoles
Ésteres	Acil nitrilos	Alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Acil nitrilos	Aminas/anilinas
Iminas	Aldehídos	Aminas/anilinas
Hidrazonas	Aldehídos o cetonas	Hidrazinas
Oximas	Aldehídos o cetonas	Hidroxilaminas
Alquil aminas	Alquil haluros	Aminas/anilinas
Ésteres	Alquil haluros	Ácidos carboxílicos
Tioéteres	Alquil haluros	Tioles
Éteres	Alquil haluros	Alcoholes/fenoles
Tioéteres	Alquil sulfonatos	Tioles
Ésteres	Alquil sulfonatos	Ácidos carboxílicos
Éteres	Alquil sulfonatos	Alcoholes/fenoles
Ésteres	Anhidruros	Alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Anhidruros	Aminas/anilinas
Tiofenoles	Aril haluros	Tioles
Aril aminas	Aril haluros	Aminas
Tioéteres	Azindinas	Tioles
Ésteres de boronato	Boronatos	Glicoles
Carboxamidas	Ácidos carboxílicos	Aminas/anilinas
Ésteres	Ácidos carboxílicos	Alcoholes
Hidrazinas	Hidrazidas	Ácidos carboxílicos
N-acilureas o anhidruros	Carbodiimidas	Ácidos carboxílicos
Ésteres	Diazoalcanos	Ácidos carboxílicos
Tioéteres	Epóxidos	Tioles
Tioéteres	Haloacetamidas	Tioles
Aminotriazinas	Halotriazinas	Aminas/anilinas
Triazinil éteres	Halotriazinas	Alcoholes/fenoles
Amidinas	Imido ésteres	Aminas/anilinas
Ureas	Isocianatos	Aminas/anilinas
Uretanos	Isocianatos	Alcoholes/fenoles
Tioureas	Isotiocianatos	Aminas/anilinas
Tioéteres	Maleimidias	Tioles
Ésteres de fosfito	Fosforamiditas	Alcoholes
Silil éteres	Silil haluros	Alcoholes
Alquil aminas	Ésteres de sulfonato	Aminas/anilinas
Tioéteres	Ésteres de sulfonato	Tioles
Ésteres	Ésteres de sulfonato	Ácidos carboxílicos
Éteres	Ésteres de sulfonato	Alcoholes
Sulfonamidas	Sulfonil haluros	Aminas/anilinas
Ésteres de sulfonato	Sulfonil haluros	Fenoles/alcoholes

Ejemplos de enlaces covalentes y precursores de los mismos

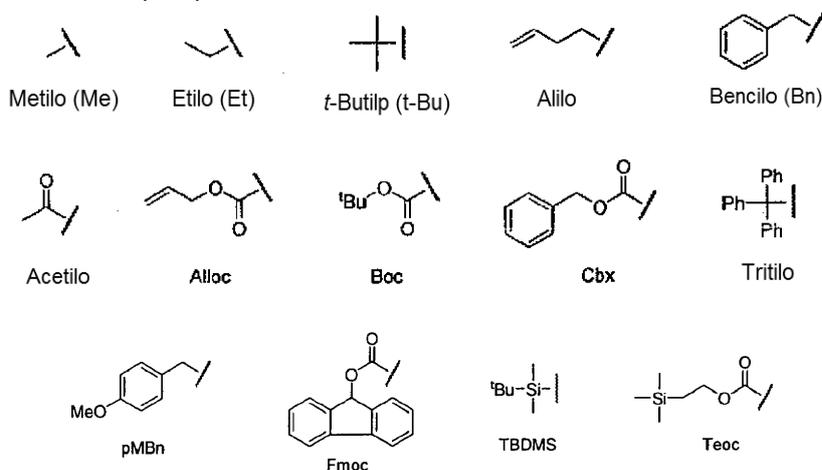
Uso de grupos protectores

En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, donde éstos se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores se usan para bloquear algunos o todos los restos reactivos y evitar que dichos grupos participen en reacciones químicas hasta que se retira el grupo protector. Se prefiere que cada grupo protector se pueda retirar por un medio diferente. Los grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente dispares cumplen el requisito de retirada diferencial. Los grupos protectores pueden retirarse por ácido, base, y hidrogenólisis. Grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butildimetilsililo son inestables en ácido y pueden usarse para proteger restos reactivos carboxi e hidroxilo en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que se pueden retirar por hidrogenólisis, y grupos Fmoc, que son inestables en base. Los restos de reactivos de ácido carboxílico e hidroxilo pueden bloquearse con grupos inestables en base tales como, aunque sin limitación, metilo, etilo, y acetilo en presencia de aminas bloqueadas con grupos inestables en ácido tales como carbamato de t-butilo o con carbamatos que son estables tanto en ácido como en base pero se pueden retirar hidrolíticamente.

Los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxilo también pueden bloquearse con grupos protectores que se pueden retirar hidrolíticamente tales como el grupo bencilo, mientras que los grupos amina capaz de formar enlaces de hidrógeno con ácidos pueden bloquearse con grupos inestables en base tales como Fmoc. Los restos reactivos de ácido carboxílico pueden protegerse por conversión en compuestos éster simples como se ejemplifica en este documento, o pueden bloquearse con grupos protectores que se pueden retirar oxidativamente tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupo amino co-existentes pueden bloquearse con silil carbamatos inestables en fluoruro.

Los grupos protectores alilo son útiles en presencia de grupos protectores de ácido y base ya que los primeros son estables y pueden retirarse posteriormente por catálisis con metal o pi-ácido. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo puede desprotegerse con una reacción catalizada por Pd en presencia de grupos protectores carbamato de t-butilo inestable en ácido o acetato amina inestable en base. Otra forma más de grupo protector es una resina a la que puede unirse un compuesto o intermedio. Siempre que el resto se una a la resina, ese grupo funcional se bloquea y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

Los grupos protectores o de bloqueo pueden seleccionarse entre:

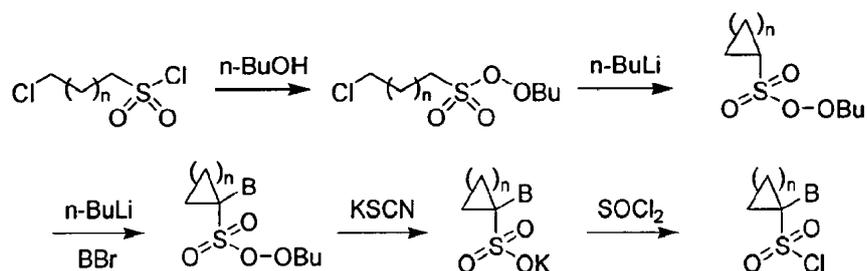


Otros grupos protectores, más una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su retirada se describen en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, y Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994, que se incorporan en este documento por referencia en su totalidad.

Preparación de compuestos de fórmula I

En este documento se describen procesos para la preparación de compuestos de fórmula I que pueden sintetizarse de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción.

I. Preparación de cloruros de alquil sulfonilo

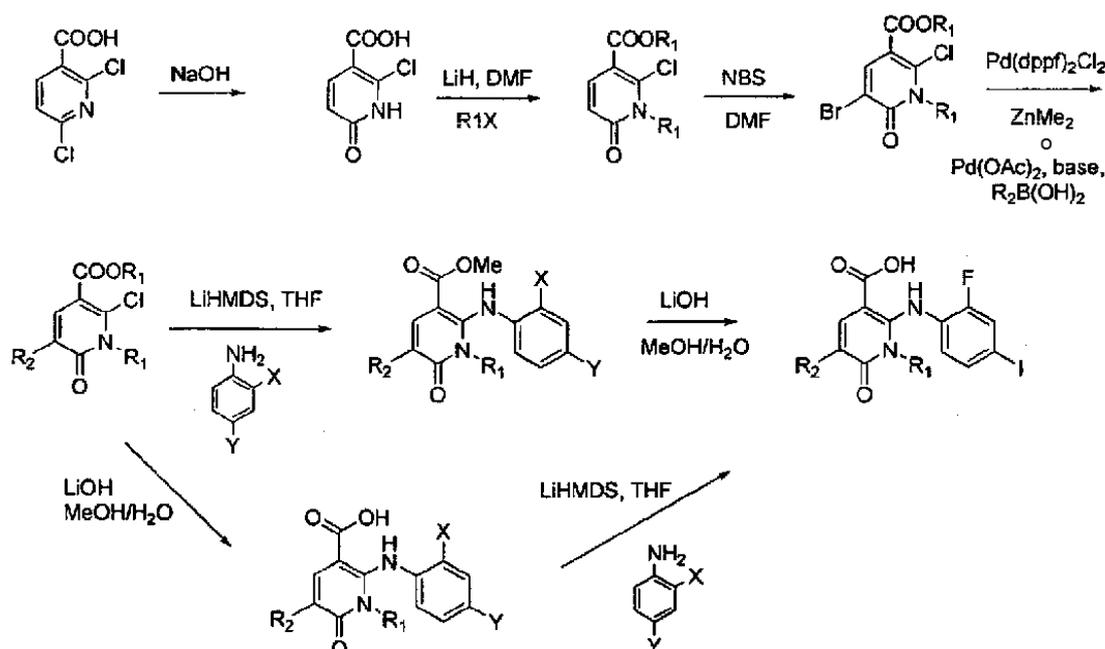


5

II. Preparación de aril aminas

Se hace reaccionar ácido 2,6-dicloronicotínico con hidróxido sódico para formar ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico, que se alquila y esterifica y se broma. La piridinona correspondiente puede metilarse usando dimetil zinc o alquilarse usando reacciones de acoplamiento de tipo Suzuki, Stille o Negishi. El tratamiento con 2-X-4-Y-benzamina en presencia de ésteres o ácido produce la diarilamina. En el caso del éster es necesaria una etapa adicional para obtener el ácido deseado.

10



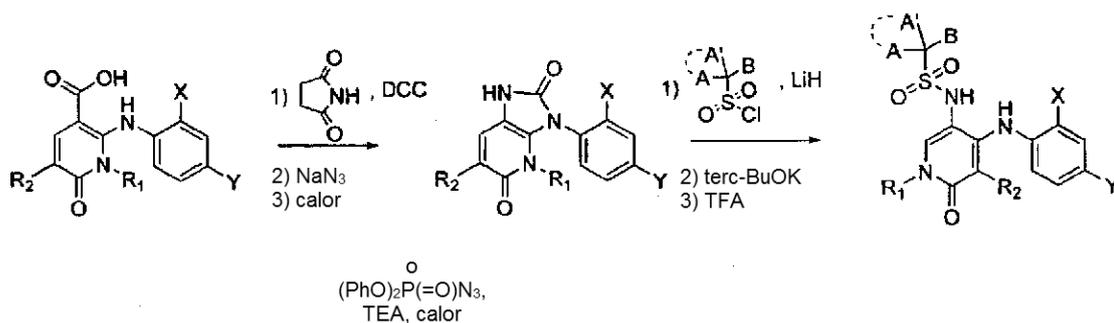
15

En el anterior esquema, los términos X, Y, R₁ y R₂ tienen los significados dados para las definiciones de compuestos de fórmula general I supra.

20 III. Preparación de sulfonamidas; compuestos de fórmula I

Los ácidos carboxílicos se convierten en los correspondientes derivados de 4-R₁-3-(2X-4Y-fenil)-6-R₂-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona usando una reacción de reordenamiento de Curtius. El correspondiente producto se acopla con cloruros de alquil sulfonilo (AA'C(B)-SO₂-Cl) para formar 1-(alquilsulfonil)-4-R₁-3-(2-X-4-Y-fenil)-6-R₂-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona y se desprotege para obtener el compuesto de fórmula I deseado: N-(1-R₁-2-(2-X-4-Y-fenilamino)-5-R₂-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)alquilsulfonamida.

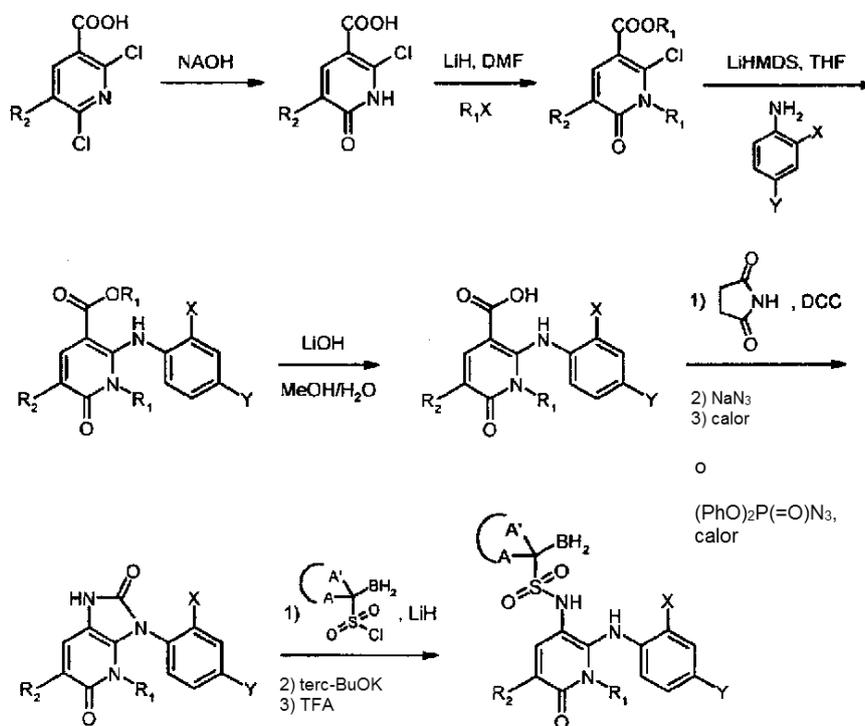
25



En el anterior esquema, los términos A, A', X, Y, R₁ y R₂ tienen los significados dados para las definiciones de compuestos de fórmula general I supra.

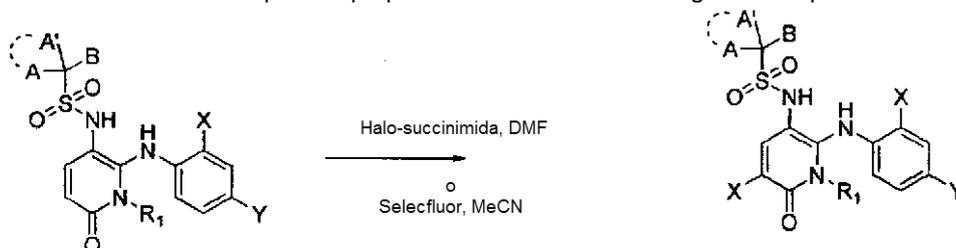
5

Los compuestos de fórmula I también pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema.



10 En el anterior esquema, los términos A, A', X, Y, R₁ y R₂ tienen los significados dados para las definiciones de compuestos de fórmula general I supra.

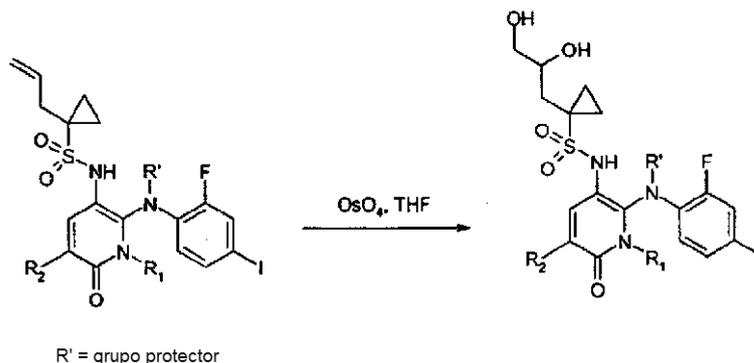
Los compuestos de fórmula I también pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema



15

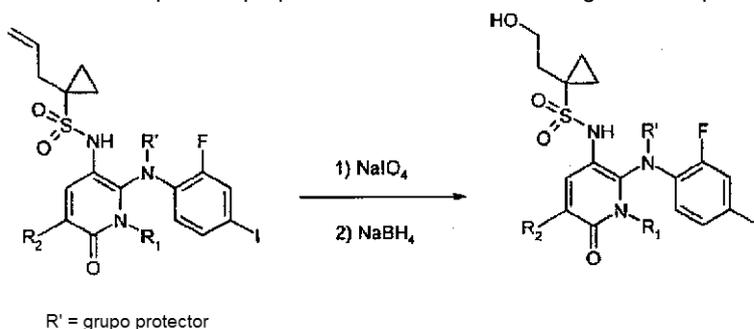
En el anterior esquema, los términos A, A', X, Y, y R₁ tienen los significados dados para las definiciones de compuestos de fórmula general I supra.

Los compuestos de fórmula I también pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema



5 En el anterior esquema, los términos R_1 y R_2 tienen los significados dados para las definiciones de compuestos de fórmula general I supra.

Los compuestos de fórmula I también pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema



10 En el anterior esquema, los términos R_1 y R_2 tienen los significados dados para las definiciones de compuestos de fórmula general I supra.

Formas adicionales de los compuestos de fórmula I

15 Isómeros de compuestos de fórmula I

Los compuestos descritos en este documento pueden existir como isómeros geométricos. Los compuestos descritos en este documento pueden poseer uno o más dobles enlaces. Los compuestos presentados en este documento incluyen isómeros todo cis, trans, syn, anti, entgegen (E), y zusammen (Z) así como las correspondientes mezclas de los mismos. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Los compuestos descritos en este documento incluyen todos los posibles tautómeros dentro de las fórmulas descritas en este documento. Los compuestos descritos en este documento pueden poseer uno o más centros quirales y cada centro puede existir en la configuración R o S. Los compuestos descritos en este documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas, y epiméricas así como las correspondientes mezclas de las mismas. En realizaciones adicionales de los compuestos y métodos proporcionados en este documento, también pueden ser útiles mezclas de enantiómeros y/o diaestereoisómeros, resultantes de una única etapa preparativa, combinación, o interconversión para las aplicaciones descritas en este documento. Los compuestos descritos en este documento pueden prepararse en forma de sus estereoisómeros individuales por reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de enantiómeros puede realizarse usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos descritos en este documento, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros pueden separarse por cromatografía quiral, o preferiblemente, por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera después, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no provoque racemización. Puede encontrarse una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos en su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions," John Wiley And Sons, Inc., 1981, incorporado en este documento por referencia en su totalidad.

Compuestos de fórmula I marcados

También se describen en este documento compuestos de fórmula I isotópicamente marcados y métodos para tratar trastornos. Por ejemplo, la invención proporciona métodos para tratar enfermedades, administrando compuestos de fórmula I isotópicamente marcados. Los compuestos de fórmula I isotópicamente marcados pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Por tanto, los compuestos de fórmula I también incluyen compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los indicados en este documento, pero en los que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloruro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos descritos en este documento, sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Algunos compuestos de fórmula I isotópicamente marcados, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semi-vida aumentada in vivo o necesidades reducidas de dosificación, e incluso pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos, sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos isotópicamente marcados generalmente pueden prepararse realizando procedimientos descritos en este documento, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos descritos en este documento pueden marcarse por otros medios, incluyendo, aunque sin limitación, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes, o marcadores quimioluminiscentes.

Sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I

También se describen en este documento sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I y métodos para tratar trastornos. Por ejemplo, la invención proporciona métodos para tratar enfermedades, administrando sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I pueden administrarse como composiciones farmacéuticas.

Por tanto, los compuestos descritos en este documento pueden prepararse como sales farmacéuticamente aceptables formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino, un ión alcalino-térreo, o un ión de aluminio; o coordinados con una base orgánica. También pueden prepararse sales de adición de bases haciendo reaccionar la forma de ácido libre de los compuestos descritos en este documento con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable, incluyendo, aunque sin limitación bases orgánicas tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares y bases inorgánicas tales como hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico, y similares. Además, las formas salinas de los compuestos descritos pueden prepararse usando sales de los materiales de partida o intermedios.

Además, los compuestos descritos en este documento pueden prepararse como sales farmacéuticamente aceptables formadas por reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, aunque sin limitación, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico ácido metafosfórico, y similares; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido Q-toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido arilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenobis-(3-hidrox-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido *tert*-butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, y ácido mucónico.

Solvatos de compuestos de fórmula I

También se describen en este documento solvatos de compuestos de fórmula I y métodos para tratar trastornos. Por ejemplo, la invención proporciona métodos para tratar enfermedades, administrando solvatos de compuestos de fórmula I. Los solvatos de compuestos de fórmula I pueden administrarse como composiciones farmacéuticas.

Los solvatos contienen estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en este documento pueden prepararse convenientemente o formarse

durante los procesos descritos en este documento. A modo de ejemplo solamente, los hidratos de los compuestos descritos en este documento pueden prepararse convenientemente por recristalización en una mezcla de disolvente acuoso/orgánico, usando disolventes orgánicos incluyendo, aunque sin limitación, dioxano, tetrahidrofurano o metanol. Además, los compuestos proporcionados en este documento pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de los compuestos y métodos proporcionados en este documento.

Polimorfos de compuestos de fórmula I

También se describen en este documento polimorfos de compuestos de fórmula I y métodos para tratar trastornos. Por ejemplo, la invención proporciona métodos para tratar enfermedades, administrando polimorfos de compuestos de fórmula I. Los polimorfos de compuestos de fórmula I pueden administrarse como composiciones farmacéuticas.

Por tanto, los compuestos descritos en este documento incluyen todas sus formas cristalinas, conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de compactación cristalina de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos pueden tener diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojo, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad, y solubilidad. Diversos factores tales como el disolvente de recristalización, la tasa de cristalización, y la temperatura de almacenamiento pueden causar que domine una única forma cristalina.

Composiciones farmacéuticas

Se describen en este documento composiciones farmacéuticas. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos en un mamífero. En algunas realizaciones las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos en un ser humano.

Modulación de MEK

También se describen en este documento métodos para modular la actividad de MEK poniendo en contacto MEK con una cantidad de un compuesto de fórmula I suficiente para modular la actividad de MEK. Modular puede ser inhibir o activar la actividad de MEK. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK poniendo en contacto MEK con una cantidad de un compuesto de fórmula I suficiente para inhibir la actividad de MEK. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en una solución poniendo en contacto dicha solución con una cantidad de un compuesto de fórmula I suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicha solución. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto descrito en este documento suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicha célula. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto descrito en este documento suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho tejido. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto descrito en este documento suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho organismo. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto descrito en este documento suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho animal. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en un mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de un compuesto descrito en este documento suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho mamífero. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en un ser humano poniendo en contacto dicho ser humano con una cantidad de un compuesto descrito en este documento suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho ser humano.

Crecimiento celular anormal

También se describen en este documento compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para inhibir el crecimiento celular anormal. En algunas realizaciones, el crecimiento celular anormal sucede en un mamífero. Los métodos para inhibir el crecimiento celular anormal comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde se inhibe el crecimiento celular anormal. Los métodos para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero comprenden administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las cantidades del compuesto, sal, éster, solvato o hidrato, son eficaces para inhibir el crecimiento celular anormal en el mamífero.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un

agente quimioterapéutico, donde las cantidades del compuesto, sal, éster, solvato o hidrato, y del agente quimioterapéutico juntas son eficaces para inhibir el crecimiento celular anormal. Muchos agentes quimioterapéuticos son actualmente conocidos en la técnica y pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se selecciona entre el grupo que consiste en

5 inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, y anti-andrógenos.

También se describen métodos para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende

10 administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con radioterapia, donde las cantidades del compuesto, sal, éster, solvato o hidrato, en combinación con la radioterapia son eficaces en la inhibición del crecimiento celular anormal o en el tratamiento del trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar radioterapia son conocidas en la técnica, y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita en este

15 documento. La administración del compuesto de fórmula I en esta terapia de combinación puede determinarse como se describe en este documento.

La invención también se refiere a un método para y a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal, éster,

20 solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado marcado de forma isotópica del mismo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de señales, y agentes antiproliferativos.

Los agentes anti-angiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa 2 de matriz), inhibidores de

25 MMP-9 (metaloproteinasa 9 de matriz), e inhibidores de COX-11 (ciclooxigenasa 11), pueden usarse junto con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas en este documento. Ejemplos de inhibidores útiles de COX-II incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Se describen ejemplos de inhibidores útiles de metaloproteinasa de matriz en el documento WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), el documento WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), la solicitud de patente europea nº 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), la solicitud de patente europea nº 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), el documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), el documento WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), el documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), el documento

30 WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), la publicación de patente europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), la publicación de patente europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), el documento WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), el documento WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), la solicitud internacional PCT nº PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), la solicitud de patente europea nº 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), la solicitud de patente de Gran Bretaña nº 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), la solicitud provisional de Estados Unidos nº 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), la patente de Estados Unidos 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), la patente de Estados Unidos 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999), y la publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997), todos los cuales se incorporan en este documento en sus totalidades por referencia. Los inhibidores preferidos de MMP-2 y MMP-9 son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibiendo MMP-1. Más

35 preferidos son aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o AMP-9 respecto a las otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP- 7, MMP-8, MMP-10, MMP-II, MMP-12, y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, y RS 13-0830.

50 **Modos de administración**

Se describen en este documento compuestos de fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 Los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden administrarse solos o en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

La administración de los compuestos y composiciones descritos en este documento puede realizarse por cualquier

60 método que posibilite el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal. Por ejemplo, los compuestos descritos en este documento pueden administrarse de forma local al área que necesita tratamiento. Esto puede conseguirse por, por ejemplo, aunque sin limitación, infusión local durante cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, crema, pomada, inyección, catéter, o implante, estando dicho implante hecho, por ejemplo, de un material poroso, no poroso o gelatinoso,

65 incluyendo membranas, tales como membranas silastic, o fibras. La administración también puede ser por inyección

5 directa en el sitio (o sitio anterior) de un tumor o tejido neoplásico o pre-neoplásico. Los especialistas en la técnica están familiarizados con las técnicas de formulación y administración que pueden emplearse con los compuestos y métodos de la invención, por ejemplo, como se analiza en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. actual; Pergamon; y Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

10 Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular, e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular) aunque la vía más adecuada puede depender de, por ejemplo, el estado y trastorno del destinatario. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma monodosis y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente invención o una sal, éster, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si fuera necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

20 Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades concretas tales como cápsulas, sobres o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

25 Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos pueden prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos que están comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, diluyentes inertes, o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y pueden formularse para que proporcionen liberación lenta o controlada del ingrediente activo en los mismos. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Se proporcionan núcleos de grajea con recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grajea para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

45 Las preparaciones farmacéuticas pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección en embolada o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma monodosis, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en forma de polvo o en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril libre de pirógenos, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección improvisada pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

55 Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles de inyección acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven a la formulación isotónica con la sangre del destinatario pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácido graso, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas de inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

65 Las preparaciones farmacéuticas también pueden formularse en forma de una preparación de depósito. Dichas formulaciones de larga acción pueden administrarse por implante (por ejemplo de forma subcutánea o intramuscular)

o por inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

5 Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, grajeas, pastillas o geles formulados de un modo convencional. Dichas composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto.

10 Las preparaciones farmacéuticas también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases convencionales de supositorio tales como manteca de cacao, polietilenglicol, u otros glicéridos.

15 Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía tópica, es decir por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de la presente invención de forma externa a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, ojo y nariz, de modo que el compuesto no entre significativamente en el torrente sanguíneo. En contraste, la administración sistémica se refiere a administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

20 Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel al sitio de inflamación tales como geles, linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para administración al ojo, oído o nariz. El ingrediente activo puede comprender, para administración tópica, del 0,001 al 10 % p/p, por ejemplo del 1 % al 2 % en peso de la formulación. Sin embargo puede comprender como mucho el 10 % p/p pero preferiblemente comprenderá menos del 5 % p/p, más preferiblemente del 0,1 % al 1 % p/p de la formulación.

25 Las preparaciones farmacéuticas para administración por inhalación se suministran convenientemente desde un insuflador, envases presurizados de nebulizador u otros medios convenientes para suministrar una pulverización en aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propulsor adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Como alternativa, para la administración por inhalación o insuflación, las preparaciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de una composición en polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto y una base adecuada en polvo tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma monodosis, en por ejemplo, cápsulas, cartuchos, envases de gelatina o tipo blíster desde los cuales puede administrarse el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.

30 Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Formulaciones

45 Los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden suministrarse en una vesícula, por ejemplo, un liposoma (véase, por ejemplo, Langer, Science 1990, 249, 1527-1533; Treat et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Bernstein y Fidler, Ed., Liss, N.Y., pág. 353-365, 1989). Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en este documento también pueden suministrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (véase, Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald et al. Surgery, 1980 88, 507; Saudek et al. N. Engl. J. Med. 1989, 321, (574)).

50 Adicionalmente, puede colocarse un sistema de liberación controlada en proximidad de la diana terapéutica. (Véase, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 1984, Vol. 2, pág. 115-138). Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento también pueden contener el ingrediente activo en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, grajeas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente de buen gusto y gratas al paladar. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la

60 fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, tales como celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas para enmascarar el sabor del fármaco o retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un

material soluble en agua para enmascarar el sabor tal como hidroxipropilmetil-celulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retardo en el tiempo tal como etil celulosa, o acetato butirato de celulosa según lo apropiado. Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas duras de gelatina donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas blandas de gelatina donde el ingrediente activo se mezcla con vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, gomo de tragacanto y goma arábica; agentes de dispersión o humectantes pueden ser una fosfátida de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileno-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral grata al paladar. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Los polvos dispersables o gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes adecuados de dispersión o humectantes y agentes de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidas de origen natural, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, agentes aromatizantes y colorantes y antioxidante.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una solución acuosa estéril inyectable. Entre los vehículos aceptables y disolventes que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. La preparación inyectable estéril también puede ser una microemulsión estéril de aceite en agua inyectable donde el ingrediente activo está disuelto en la fase oleosa. Por ejemplo, el ingrediente activo puede disolverse primero en una mezcla de aceite de soja y lecitina. La solución oleosa después se introduce en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión. Las soluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en el torrente sanguíneo de un paciente por inyección local en embolada.

Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de tal modo que mantenga una concentración constante en circulación del presente compuesto. Para mantener dicha concentración constante, puede utilizarse un dispositivo de suministro intravenoso continuo. Un ejemplo de dicho dispositivo es la bomba intravenosa Deltac CADD-PLUS™ modelo 5400. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes adecuados de dispersión o humectantes y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butano diol. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles fijos como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite blando fijo incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando los inhibidores con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

Para uso tópico, pueden usarse cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contengan un compuesto o composición de la invención. Como se usa en este documento, la aplicación tópica puede incluir lavados bucales y hacer gárgaras.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados y dispositivos de suministro, o mediante vías transdérmicas, usando aquellas formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidas para los especialistas en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Dosis

La cantidad de composiciones farmacéuticas administrada en primer lugar será dependiente del mamífero que se esté tratando. En los casos en los que se administran composiciones farmacéuticas a un sujeto humano, la dosificación diaria se determinará normalmente por el médico que prescriba variando la dosificación generalmente de acuerdo con la edad, sexo, dieta, peso, salud general y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, la indicación precisa o afección que se esté tratando, la gravedad de la indicación o afección que se esté tratando, el tiempo de administración, la vía de administración, la disposición de la composición, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, y la discreción del médico que prescribe. Además, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad. Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma monodosis. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el propósito deseado. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular pertenece a las habilidades de la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. Después de ello, la dosificación se aumenta en pequeñas cantidades hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. Por conveniencia, puede dividirse la dosificación diaria total y administrarse en partes durante el día si se desea. La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos descritos en este documento, y si fuera aplicable otros agentes terapéuticos y/o terapias, se regulará de acuerdo al juicio del clínico (médico) asistente que considera factores tales como los descritos anteriormente. Por tanto, la cantidad de composición farmacéutica a administrar puede variar ampliamente. La administración puede suceder en un cantidad de entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día (administrada en dosis individuales o divididas), más preferiblemente al menos aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal por día. Una dosificación terapéutica particular puede incluir, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 7000 mg de compuesto, y preferiblemente incluye, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 2500 mg. La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse de aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a 300 mg, más preferiblemente de 10 mg a 200 mg, de acuerdo con la aplicación particular. En algunos casos, niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos, pueden emplearse dosis aún más grandes sin causar ningún efecto secundario dañino, por ejemplo, dividiendo dichas dosis más grandes en varias dosis pequeñas para administración durante todo el día. La cantidad administrada variará dependiendo del valor de Cl_{50} particular del compuesto usado. En aplicaciones de combinación en que el compuesto no es la única terapia, puede ser posible administrar cantidades menores de compuesto y tener aún efecto terapéutico o profiláctico.

Formas de dosificación

La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección en forma de una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas monodosis adecuadas para una única administración de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

Las formas ejemplares de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de polietilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente, si se desea.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes inertes o cargas, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para administración oral, pueden emplearse comprimidos que contengan diversos excipientes, tales como ácido cítrico junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, a menudo son útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco con fines de formación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas blandas y duras de gelatina rellenas. Los materiales preferidos, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para administración oral, el compuesto activo en los mismos puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o tintes y, si se desea, agentes de emulsión o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

Los métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica del compuesto activo son conocidos, o serán evidentes para los especialistas en la técnica. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 18ª Edición (1990).

Terapias de combinación

Los compuestos descritos en este documento o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden administrarse como única terapia. Los compuestos descritos en este documento o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos también pueden administrarse en combinación con otra terapia o terapias.

De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende:

- uno o compuestos de fórmula general (I), o un esteroisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una mezcla de los mismos;

y

- uno o más agentes seleccionados entre: un taxano, tal como Docetaxel, Paclitaxel, o Taxol; una epotilona, tal como Ixabepilona, Patupilona, o Sagopilona; Mitoxantrona; Prednisolona; Dexametasona; Estramustina; Vinblastina; Vincristina; Doxorubicina; Adriamicina; Idarrubicina; Daunorrubicina; Bleomicina; Etopósido; Ciclofosfamida; Ifosfamida; Procarbazona; Melfalán; 5-Fluorouracilo; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-Cloro-2'-desoxiadenosina; Tioguanina; un anti-andrógeno, tal como Flutamida, acetato de Ciproterona, o Bicalutamida; Bortezomib; un derivado de platino, tal como Cisplatino, o Carboplatino; Clorambucilo; Metotrexato; y Rituximab.

A modo ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente tras recibir uno de los compuestos descritos en este documento es hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un agente anti-hipertensivo en combinación con el compuesto. O, a modo ejemplo solamente, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en este documento puede potenciarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante puede solamente tener beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global al paciente se potencia). O, a modo de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un paciente puede aumentarse administrando uno de los compuestos descritos en este documento con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico. A modo de ejemplo solamente, en un tratamiento para la diabetes que implica la administración de uno de los compuestos descritos en este documento, puede provocarse beneficio terapéutico aumentado proporcionando también al paciente otro agente terapéutico para la diabetes. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

Otras terapias incluyen, aunque sin limitación, la administración de otros agentes terapéuticos, radioterapia o ambos. En los casos donde los compuestos descritos en este documento se administran con otros agentes terapéuticos, los compuestos descritos en este documento no tienen que administrarse en la misma composición farmacéutica que otros agentes terapéuticos, y pueden administrarse, a causa de las diferentes características físicas y químicas, mediante una vía diferente. Por ejemplo, los compuestos/composiciones pueden administrarse por vía oral para generar y mantener buenos niveles sanguíneos de los mismos, mientras que el otro agente terapéutico puede administrarse por vía intravenosa. La determinación del modo de administración y la conveniencia de administración, cuando es posible, en la misma composición farmacéutica, pertenece al conocimiento del médico especialista. La administración inicial puede hacerse de acuerdo con protocolos establecidos conocidos en la técnica, y después, en base a los efectos observados, la dosificación, modos de administración y tiempos de administración pueden modificarse por el médico especialista. La elección particular de compuesto (y cuando sea apropiado, otro agente terapéutico y/o radiación) dependerá del diagnóstico de los médicos de asistencia y su juicio sobre el estado del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado. Otros agentes terapéuticos pueden incluir agentes

quimioterapéuticos, tales como sustancias antitumorales, por ejemplo las seleccionadas entre, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo cisplatino, carboplatino y ciclofosfamida; anti-metabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxiurea, o, por ejemplo, uno de los anti-metabolitos preferidos descritos en la solicitud de patente europea nº 239362 tal como ácido N- (5- [N- (3, 4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-il)etil]-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; inhibidores del factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón; y anti-hormonas, por ejemplo anti-estrógenos tales como Nolvadex™ (tamoxifeno) o, por ejemplo anti-andrógenos tal como Casodex™ (4'-ciano-3- (4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'- (trifluorometil) propionanilida). Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse mediante dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales de tratamiento.

Los compuestos y composiciones descritos en este documento (y cuando sea apropiado agente quimioterapéutico y/o radiación) pueden administrarse de forma concurrente (por ejemplo, de forma simultánea, esencialmente de forma simultánea o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, el estado del paciente, y la elección real de agente quimioterapéutico y/o radiación a administrarse en conjunto (es decir, dentro un único protocolo de tratamiento) con el compuesto/composición.

En aplicaciones y usos de combinación, el compuesto/composición y el agente quimioterapéutico y/o radiación no tienen que administrarse de forma simultánea o de forma esencialmente simultánea, y el orden inicial de administración del compuesto/composición y el agente quimioterapéutico y/o radiación, puede no ser importante. Por tanto, los compuestos/composiciones de la invención pueden administrarse primero seguidos por la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación; o el agente quimioterapéutico y/o radiación puede administrarse primero seguido por la administración de los compuestos/composiciones de la invención. Esta administración alternativa puede repetirse durante un único protocolo de tratamiento. La determinación del orden de administración, y la cantidad de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, pertenece al conocimiento del médico especialista tras la evaluación de la enfermedad que se está tratando y el estado del paciente. Por ejemplo, el agente quimioterapéutico y/o radiación puede administrarse primero, especialmente si es un agente citotóxico, y después continuarse el tratamiento con la administración de los compuestos/composiciones de la invención seguidos, cuando se determine ventajoso, por la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación, y así sucesivamente hasta que se complete el protocolo de tratamiento. Por tanto, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el médico practicante puede modificar cada protocolo para la administración de un compuesto/composición para el tratamiento de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, según avance el tratamiento. El médico de asistencia, al juzgar si el tratamiento es eficaz a la dosificación administrada, considerará el bienestar general del paciente así como signos más definitivos tales como el alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, la inhibición del crecimiento del tumor, el encogimiento real del tumor, o la inhibición de la metástasis. El tamaño del tumor puede medirse por métodos convencionales tales como estudios radiológicos, por ejemplo, exploración CAT o MRI, y pueden usarse mediciones sucesivas para juzgar si se ha retardado o no el crecimiento del tumor o incluso si se ha revertido. El alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad tales como el dolor, y la mejora en el estado global también puede usarse para ayudar a juzgar la eficacia del tratamiento.

Ejemplos específicos no limitantes de posibles terapias de combinación incluyen el uso de los compuestos de la invención con agentes encontrados en las siguientes clasificaciones farmacoterapéuticas indicadas a continuación. Estas listas no deben entenderse como cerradas, sino que en su lugar deben servir como ejemplos ilustrativos comunes al área terapéutica relevante presente. Además, los regímenes de combinación pueden incluir una diversidad de vías de administración y deben incluir oral, intravenosa, intraocular, subcutánea, dérmica, y tópica inhalada.

Para el tratamiento de enfermedades oncológicas, trastornos proliferativos, y cánceres, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con un agente seleccionado entre el grupo que comprende: inhibidores de aromatasa, anti-estrógenos, anti-andrógenos, corticosteroides, agonistas de gonadorelina, inhibidores de topoisomerasa 1 y 2, agentes activos de microtúbulos, agentes alquilantes, nitrosoureas, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos que contienen platino, agentes dirigidos a lípidos o proteína quinasa, IMiD, agentes dirigidos a proteína o lípido fosfatasa, agentes anti-angiogénicos, inhibidores de Akt, inhibidores de IGF-I, moduladores de FGF3, inhibidores de mTOR, miméticos de Smac, inhibidores de HDAC, agentes que inducen la diferenciación celular, antagonistas del receptor de bradiquinina 1, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de ciclooxigenasa, inhibidores de heparanasa, inhibidores de linfoquina, inhibidores de citoquina, inhibidores de IKK, inhibidores de P38MAPK, inhibidores de HSP90, inhibidores multiquinasa, bisfosfanatos, derivados de rapamicina, inhibidores de la vía anti-apoptótica, agonistas de la vía apoptótica, agonistas de PPAR, inhibidores de isoformas de Ras, inhibidores de telomerasa, inhibidores de proteasa, inhibidores de metaloproteínasa, e inhibidores aminopeptidasa.

Para el tratamiento de enfermedades oncológicas, trastornos proliferativos, y cánceres, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con un agente seleccionado entre el grupo que comprende: dacarbazina (DTIC), actinomicinas C₂, C₃, D, y F₁, ciclofosfamida, melfalán, estramustina, maitansinol, rifamicina, estreptovaricina, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina, detorrubicina, carminomicina, idarrubicina,

epirubicina, esorrubicina, mitoxantrona, bleomicinas A, A₂, y B, camptotecina, Irinotecano.RTM., Topotecano.RTM., 9-aminocamptotecina, 10,11-metilenedioxycamptotecina, 9-nitrocampotecina, bortezomib, temozolomida, TAS103, NPI0052, combretastatina, combretastatina A-2, combretastatina A-4, calicheamicinas, neocarzinostatinas, epotilonas A, B, C, y variantes semi-sintéticas, Herceptin.RTM., Rituxan.RTM., anticuerpos contra CD40, 5
 5 asparaginasa, interleuquinas, interferones, leuprolida, y pegaspargasa, 5-fluorouracilo, fluorodeoxiuridina, ptorafur, 5'-desoxifluorouridina, UFT, MITC, S-1 capecitabina, dietilestilbestrol, tamoxifeno, toremefina, tolmudex, timitaq, flutamida, fluoximesterona, bicalutamida, finasterida, estradiol, trioxifeno, dexametasona, acetato de leuproelina, estramustina, droloxifeno, medroxiprogesterona, acetato de megestrol, aminoglutetimida, testolactona, testosterona, dietilestilbestrol, hidroxiprogesterona, mitomicinas A, B y C, porfromicina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, tetraplatino, platino-DACH, ormaplatino, talidomida, lenalidomida, CI-973, telomestatina, CHIR258, Rad
 10 001, SAHA, Tubacina, 17-AAG, sorafenib, JM-216, podofilotoxina, epipodofilotoxina, etopósido, tenipósido, Tarceva.RTM., Iressa.RTM., Imatinib.RTM., Miltefosina.RTM., Perifosina.RTM., aminopterina, metotrexato, metopterina, dicloro-metotrexato, 6-mercaptopurina, tioguanina, azattuoprina, alopurinol, cladribina, fludarabina, pentostatina, 2-cloroadenosina, desoxicitidina, arabinósido de citosina, citarabina, azacitidina, 5-azacitosina, 15 gencitabina, arabinósido de 5-azacitosina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, leurosina, leurosina y vindesina, paclitaxel, taxotere y docetaxel.

Para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y dolor, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con un agente seleccionado entre el grupo que comprende: corticosteroides, antiinflamatorios
 20 no esteroideos, relajantes musculares y combinaciones de los mismos con otros agentes, anestésicos y combinaciones de los mismos con otros agentes, expectorantes y combinaciones de los mismos con otros agentes, antidepresivos, anticonvulsivos y combinaciones de los mismos; antihipertensivos, opioides, cannabinoides tópicos, y otros agentes, tales como capsaicina.

Para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y dolor, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con un agente seleccionado entre el grupo que comprende: dipropionato de betametasona (aumentado y no aumentado), valerato de betametasona, propionato de clobetasol, prednisona, metil prednisolona, diacetato de diflorasona, propionato de halobetasol, amcinonida, dexametasona, dexosimetasona, acetona de fluocinolona, fluocinonida, halocinonida, pivalato de clocortolona, desoximetasona, flurandrenalida, salicilatos, ibuprofeno, ketoprofeno, etodolaco, diclofenaco, meclofenamato sódico, naproxeno, piroxicam, celecoxib, ciclobenzaprina, baclofeno, ciclobenzaprina/lidocaína, baclofeno/ciclobenzaprina, ciclobenzaprina/lidocaína/ketoprofeno, lidocaína, lidocaína/desoxi-D-glucosa, prilocaína, Crema EMLA (Mezcla Eutética de Anestésicos Locales (lidocaína al 2,5 % y prilocaína al 2,5 %), guaifenesina, guaifenesina/ketoprofeno/ciclobenzaprina, amitriptilina, doxepina, desipramina, imipramina, amoxapina, clomipramina, nortriptilina, protriptilina, duloxetina, mirtazepina, nisoxetina, maprotilina, reboxetina, fluoxetina, 35 fluvoxamina, carbamazepina, felbamato, lamotrigina, topiramato, tiagabina, oxcarbazepina, carbamazepina, zonisamida, mexiletina, gabapentina/clonidina, gabapentina/carbamazepina, carbamazepina/ciclobenzaprina, antihipertensivos incluyendo clonidina, codeína, loperamida, tramadol, morfina, fentanil, oxycodona, hidrocodona, levorfanol, butorfanol, mentol, aceite de gaulteria, alcanfor, aceite de eucalipto, aceite de trementina; ligandos CB1/CB2, acetaminofeno, infliximab; n) inhibidores de la óxido nítrico sintasa, particularmente inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducible; y otros agentes, tales como capsaicina.

Para el tratamiento de trastornos oftálmicos y enfermedades del ojo, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con un agente seleccionado entre el grupo que comprende: beta-bloqueantes, 45 inhibidores de anhidrasa carbónica, antagonistas alfa y beta-adrenérgicos incluyendo antagonistas al-adrenérgicos, agonistas alfa.2, mióticos, análogos de prostaglandina, corticosteroides, y agentes inmunosupresores.

Para el tratamiento de trastornos oftálmicos y enfermedades del ojo, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con un agente seleccionado entre el grupo que comprende: timolol, betaxolol, 50 levobetaxolol, carteolol, levobunolol, propranolol, brinzolamida, dorzolamida, nipradilol, iopidina, brimonidina, pilocarpina, epinefrina, latanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostona, dexametasona, prednisona, metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina, e inmunoglobulinas.

Para el tratamiento de trastornos autoinmunes, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con un agente seleccionado entre el grupo que comprende: corticosteroides, inmunosupresores, 55 análogos de prostaglandina y antimetabolitos.

Para el tratamiento de trastornos autoinmunes, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con un agente seleccionado entre el grupo que comprende: dexametasona, prednisona, 60 metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina, inmunoglobulinas, latanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostona, infliximab, rituximab y metotrexato.

Para el tratamiento de trastornos metabólicos, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con un agente seleccionado entre el grupo que comprende: insulina, derivados y miméticos de 65 insulina, secretagogos de insulina, sensibilizantes de insulina, agentes biguanida, inhibidores de alfa-glucosidasa, ligandos del receptor insulínico de sulfonilurea, inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B),

inhibidores de GSK3 (glucógeno sintasa quinasa-3), GLP-1 (péptido-1 tipo glucagón), análogos de GLP-1, inhibidores de DPPIV (dipeptidil peptidasa IV), ligandos de RXR, inhibidores del co-transportador de glucosa dependiente de sodio, inhibidores de glucógeno fosforilasa A, un disyuntor de AGE, moduladores de PPAR, y agonistas de PPARs no tipo glitazona.

Para el tratamiento de trastornos metabólicos, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con un agente seleccionado entre el grupo que comprende: insulina, metformina, Glipizida, gliburida, Amarilo, meglitinidas, nateglinida, repaglinida, PT-112, SB-517955, SB4195052, SB-216763, NN-57-05441, NN-57-05445, GW-0791, AGN-.sup.194.sup.204, T-1095, BAY R3401, acarbosa Exendin-4, DPP728, LAF237, vildagliptina, MK-0431, saxagliptina, GSK23A, pioglitazona, rosiglitazona, ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmtoxil]-bencenosulfonil}2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico descrito en la solicitud de patente WO 03/043985, como compuesto 19 del Ejemplo 4, y GI-262570.

Enfermedades

En este documento se describen métodos para tratar una enfermedad en un individuo que padece dicha enfermedad que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se extiende a la profilaxis o tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en que la MEK quinasa desempeña un papel incluyendo, sin limitación, enfermedades oncológicas, hematológicas, inflamatorias, oftalmológicas, neurológicas, inmunológicas, cardiovasculares, y dermatológicas así como enfermedades causadas por producción excesiva o no regulada de citoquina pro-inflamatoria incluyendo por ejemplo producción excesiva o no regulada de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 en un ser humano, u otro mamífero. La invención se extiende a dicho uso y al uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento para tratar dichas enfermedades o trastornos mediados por citoquina. Además, la invención se extiende a la administración a un ser humano de una cantidad eficaz de un inhibidor de MEK para tratar cualquiera de estas enfermedades o trastornos.

Las enfermedades o trastornos en que la MEK quinasa desempeña un papel, directamente o mediante citoquinas pro-inflamatorias incluyendo las citoquinas TNF, IL-1, IL-6 e IL-8, incluyen, sin limitación: ojo seco, glaucoma, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, trastornos destructivos de hueso, trastornos proliferativos, trastornos neurodegenerativos, enfermedades víricas, alergias, enfermedades infecciosas, ataques cardiacos, trastornos angiogénicos, reperfusión/isquemia en apoplejía, hiperplasia vascular, hipoxia orgánica, hipertrofia cardiaca, agregación de plaquetas inducida por trombina, y afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa de sintetasa-2 (COX-2).

En ciertos aspectos de la invención, la enfermedad es una afección hiperproliferativa del organismo humano o animal, incluyendo, aunque sin limitación cáncer, hiperplasias, reestenosis, inflamación, trastornos inmunes, hipertrofia cardiaca, aterosclerosis, dolor, migrañas, afecciones o trastornos relacionados con angiogénesis, proliferación inducida después de afecciones médicas, incluyendo aunque sin limitación cirugía, angioplastia, u otras afecciones.

En realizaciones adicionales, dicha afección hiperproliferativa se selecciona entre el grupo que consiste en cánceres hematológicos y no hematológicos. En realizaciones adicionales más, dicho cáncer hematológico se selecciona entre el grupo que consiste en mieloma múltiple, leucemias y linfomas. En realizaciones adicionales más, dicha leucemia se selecciona entre el grupo que consiste en leucemias agudas y crónicas. En realizaciones adicionales más, dicha leucemia aguda se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia linfocítica aguda (ALL) y leucemia no linfocítica aguda (ANLL). En realizaciones adicionales más, dicha leucemia crónica se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia linfocítica crónica (CLL) y leucemia mielogénica crónica (CML). En realizaciones adicionales, dicho linfoma se selecciona entre el grupo que consiste en linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. En realizaciones adicionales, dicho cáncer hematológico es mieloma múltiple. En otras realizaciones, dicho cáncer hematológico es de grado bajo, intermedio, o alto. En otras realizaciones, dicho cáncer no hematológico se selecciona entre el grupo que consiste en: cáncer cerebral, cánceres de cabeza y cuello, cáncer pulmonar, cáncer de mama, cánceres del sistema reproductor, cánceres del sistema digestivo, cáncer pancreático, y cánceres del sistema urinario. En realizaciones adicionales, dicho cáncer del sistema digestivo es un cáncer del tracto digestivo superior o cáncer colorrectal. En realizaciones adicionales, dicho cáncer del sistema urinario es cáncer de vejiga o carcinoma de células renales. En realizaciones adicionales, dicho cáncer del sistema reproductor es cáncer de próstata.

Tipos adicionales de cánceres que pueden tratarse usando los compuestos y métodos descritos en este documento incluyen: cánceres de la cavidad oral y faringe, cánceres del sistema respiratorio, cánceres de huesos y articulaciones, cánceres de tejido blando, cánceres cutáneos, cánceres del sistema genital, cánceres del ojo y la órbita ocular, cánceres del sistema nervioso, cánceres del sistema linfático, y cánceres del sistema endocrino. En ciertas realizaciones, estos cánceres pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en: cáncer de la lengua, boca, faringe, u otra cavidad oral; cáncer esofágico, cáncer de estómago, o cáncer del intestino delgado; cáncer de colon o cáncer rectal, anal, o ano-rectal; cáncer del hígado, del conducto biliar intrahepático, de la vesícula biliar,

páncreas, u otros órganos biliares o digestivos; cánceres laríngeos, bronquiales y otros cánceres de los órganos respiratorios; cáncer de corazón, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, otro cáncer cutáneo no epitelial; cáncer uterino o cervical, cáncer del cuerpo uterino; cáncer de ovario, de la vulva, vaginal, u otro cáncer genital femenino; cáncer de próstata, testicular, de pene u otro cáncer genital masculino; 5
cáncer de vejiga urinaria; cáncer de riñón; cáncer renal, pélvico, o de uretra u otro cáncer de los órganos genito-uritarios; cáncer de tiroides u otro cáncer endocrino; leucemia linfocítica crónica; y linfoma cutáneo de células T, tanto granulocítico como monocítico.

Otros tipos más de cánceres que pueden tratarse usando los compuestos y métodos descritos en este documento incluyen: adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, neuroma acústico, astrocitoma anaplásico, carcinoma de 10
células basales, blastoglioma, condrosarcoma, coriocarcinoma, cordoma, craneofaringioma, melanoma cutáneo, cistadenocarcinoma, endoteliosarcoma, carcinoma embrionario, ependimoma, tumor de Ewing, carcinoma epitelial, fibrosarcoma, cáncer gástrico, cánceres del tracto genitourinario, glioblastoma multiforme, hemangioblastoma, carcinoma hepatocelular, hepatoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células grandes, leiomiosarcoma, liposarcoma, limfangiosarcoma, limfangioendoteliosarcoma, carcinoma medular de tiroides, meduloblastoma, meningioma mesotelioma, mielomas, mixosarcoma neuroblastoma, neurofibrosarcoma, oligodendroglioma, sarcoma osteogénico, cáncer epitelial de ovario, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, tumores de paratiroides, feocromocitoma, pinealoma, plasmacitomas, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma glándulas sebáceas, seminoma, cánceres cutáneos, melanoma, carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma de células escamosas, carcinoma de glándulas sudoríparas, sinovioma, cáncer de tiroides, melanoma uveal, y tumor de Wilm. 20

También se describen métodos para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral. En algunas 25
realizaciones, el agente antitumoral se selecciona entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de la angiogénesis, y anti-andrógenos.

la enfermedad a tratar usando los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento puede ser un trastorno hematológico. En ciertas realizaciones, dicho trastorno hematológico se selecciona entre el grupo que consiste en anemia falciforme, trastornos mielodisplásicos (MDS), y trastornos mieloproliferativos. En realizaciones 30
adicionales, dicho trastorno mieloproliferativo se selecciona entre el grupo que consiste en policitemia vera, mielofibrosis y trombocitemia esencial.

Los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios con el beneficio adicional de tener significativamente menos efectos secundarios dañinos. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento son útiles para tratar la artritis, incluyendo 35
aunque sin limitación, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso, artritis juvenil, artritis reumática aguda, artritis enteropática, artritis neuropática, artritis psoriásica, y artritis piogénica. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento también son útiles en el tratamiento de la osteoporosis y otros trastornos óseos relacionados. Estos compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento también pueden usarse para tratar afecciones gastrointestinales tales como esofagitis por reflujo, diarrea, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino 40
irritable y colitis ulcerosa. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento también pueden usarse en el tratamiento de inflamación pulmonar, tal como la asociada con infecciones víricas y fibrosis quística. Además, los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento también son útiles en pacientes de trasplante de órgano solos o en combinación con inmunomoduladores convencionales. Adicionalmente también, los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento son útiles en el tratamiento de pruritis y vitíligo. En particular, los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento son útiles en el 45
tratamiento de la enfermedad inflamatoria particular artritis reumatoide.

Enfermedades inflamatorias adicionales que pueden prevenirse o tratarse incluyen, aunque sin limitación: asma, alergias, síndrome de distrés respiratorio o pancreatitis aguda o crónica. Además, pueden prevenirse o tratarse 55
enfermedades sistémicas respiratorias incluyendo aunque sin limitación enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y fibrosis pulmonar. Además, los inhibidores de MEK quinasa descritos en este documento también se asocian con la producción de prostaglandina endoperoxidasa sintetasa-2 (COX-2). Se producen mediadores pro-inflamatorios de la vía de ciclooxigenasa derivados de ácido araquidónico, tales como prostaglandinas, por la enzima COX-2 inducible. La regulación de COX-2 regularía estos mediadores pro-inflamatorios, que afectan a una amplia diversidad de 60
células y son mediadores inflamatorios importantes y críticos de una amplia diversidad de patologías y afecciones. En particular, estos mediadores inflamatorios se han implicado en dolor, tal como en la sensibilización de receptores de dolor, y edema. Por consiguiente, afecciones adicionales mediadas por MEK quinasa que pueden prevenirse o tratarse incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor tal como dolor neuromuscular, cefalea, dolor dental, dolor por artritis y dolor causado por cáncer.

65

Además, la enfermedad a tratarse por los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento puede ser un trastorno oftalmológico. Pueden tratarse o prevenirse enfermedades oftalmológicas y otras enfermedades en que la angiogénesis desempeña un papel en la patogénesis, e incluyen, sin limitación, ojo seco (incluyendo síndrome de Sjogren), degeneración macular, glaucoma de ángulo cerrado y ancho, degeneración del ganglio de la retina, isquemia ocular, retinitis, retinopatías, uveítis, fotofobia ocular, e inflamación y dolor asociados con lesión aguda al tejido ocular. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento pueden usarse para tratar retinopatía glaucomatosa y/o retinopatía diabética. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento también pueden usarse para tratar inflamación postoperatoria o dolor como de cirugía oftálmica tal como cirugía de cataratas y cirugía refractiva. En realizaciones adicionales, dicho trastorno oftalmológico se selecciona entre el grupo que consiste en ojo seco, glaucoma de ángulo cerrado y glaucoma de ángulo ancho.

Además, la enfermedad a tratar por los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento puede ser una enfermedad autoinmune. Enfermedades autoinmunes que pueden prevenirse o tratarse incluyen, aunque sin limitación: artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, dolor inflamatorio, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad periodontal, enfermedad de unión temporomandibular, esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, anemia hemolítica, gastritis autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, hepatitis activa crónica, miastenia grave, dermatitis atópica, enfermedad de injerto contra hospedador, y psoriasis. Las enfermedades inflamatorias que pueden prevenirse o tratarse incluyen, aunque sin limitación: asma, alergias, síndrome de distrés respiratorio o pancreatitis aguda o crónica. En particular, los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento son útiles en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes particulares artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

Además, la enfermedad a tratar por los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento puede ser un trastorno dermatológico. En ciertas realizaciones, dicho trastorno dermatológico se selecciona entre el grupo que incluye, sin limitación, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, y otro cáncer cutáneo no epitelial así como psoriasis y picazón persistente, y otras enfermedades relacionadas con la piel y la estructura de la piel, pueden tratarse o prevenirse con inhibidores de MEK quinasa de esta invención.

Las enfermedades metabólicas que pueden tratarse o prevenirse incluyen, sin limitación, síndrome metabólico, resistencia a insulina, y diabetes tipo 1 y tipo 2. Además, las composiciones descritas en este documento pueden usarse para tratar resistencia a insulina y otros trastornos metabólicos tales como aterosclerosis que están típicamente asociados con una señalización inflamatoria exagerada.

Los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento también son útiles en el tratamiento de daño tisular en enfermedades tales como enfermedades vasculares, cefaleas por migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, fiebre reumática, diabetes tipo 1, enfermedad de la unión neuromuscular incluyendo miastenia grave, enfermedad de materia blanca incluyendo esclerosis múltiple, sarcoidosis, nefritis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, periodontitis, hipersensibilidad, hinchazón que sucede después de lesión, isquemias incluyendo isquemia de miocardio, isquemia cardiovascular, e isquemia secundaria a parada cardíaca, y similares. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento también pueden usarse para tratar rinitis alérgica, síndrome de distrés respiratorio, síndrome de choque por endotoxina, y aterosclerosis.

Además, la enfermedad a tratar por los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento puede ser una afección cardiovascular. En ciertas realizaciones, dicha afección cardiovascular se selecciona entre el grupo que consiste en aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, cardiomiopatías idiopáticas, fallo cardíaco, afecciones o trastornos relacionados con angiogénesis, y proliferación inducida después de afecciones médicas, incluyendo, aunque sin limitación reestenosis resultante de cirugía y angioplastia.

Además, la enfermedad a tratar por los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento puede ser un trastorno neurológico. En ciertas realizaciones, dicho trastorno neurológico se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia de Alzheimer, y daño al sistema nervioso central resultante de apoplejía, isquemia y traumatismo. En otras realizaciones, dicho trastorno neurológico se selecciona entre el grupo que consiste en epilepsia, dolor neuropático, depresión y trastornos bipolares.

Además, la enfermedad a tratar por los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento puede ser cáncer tal como leucemia mieloide aguda, de timo, de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de piel, de ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, de la cavidad oral y orofaríngea, de vejiga, gástrico, de estómago, pancreático, de vejiga, de mama, cervical, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, hepático, de ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico, de tiroides, del SNC, del SNP, relacionado con SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi) o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones son para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la pial (por ejemplo, psoriasis), reestenosis, o de próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

Además, la enfermedad a tratar por los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento puede ser pancreatitis, enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida pro diabetes), dolor, una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eccema, y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y de cáncer de ovario, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide en un mamífero.

Además, la enfermedad a tratar por los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento puede ser la prevención del implante de blastocitos en un mamífero.

Los pacientes que pueden tratarse con los compuestos descritos en este documento, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos, de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, pacientes que se han diagnosticado como que tienen psoriasis; reestenosis; aterosclerosis; BPH; cáncer de mama tal como carcinoma ductal en tejido ductal en una glándula mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloides, carcinomas tubulares, y cáncer de mama inflamatorio; cáncer de ovario, incluyendo tumores epiteliales de ovario tales como adenocarcinoma del ovario y un adenocarcinoma que ha migrado desde el ovario a la cavidad abdominal; cáncer uterino; cáncer cervical tal como adenocarcinoma en el epitelio del cuello del útero incluyendo carcinoma de células escamosas y adenocarcinomas; cáncer de próstata, tal como cáncer de próstata seleccionado entre los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que ha migrado al hueso; cáncer pancreático tal como carcinoma epiteloides en el tejido del conducto pancreático y un adenocarcinoma en un conducto pancreático; cáncer de vejiga tal como un carcinoma de células transicionales en la vejiga urinaria, carcinoma uroteliales (carcinomas de células transicionales), tumores en las células uroteliales que revisten la vejiga, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, y cánceres microcíticos; leucemia tal como leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células capilares, mielodisplasia, y trastornos mieloproliferativos; cáncer óseo, cáncer pulmonar tal como cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC), que se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, y carcinomas indiferenciados de células grandes, y cáncer pulmonar microcítico; cáncer cutáneo tal como carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma de células escamosas y queratosis actínica, que es una afección cutánea que a veces se desarrolla en carcinoma de células escamosas; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (ojo); cáncer hepático primario (cáncer que comienza en el hígado); cáncer de riñón; cáncer de tiroides tal como papilar, folicular, medular y anaplásico; linfoma relacionado con SIDA tal como linfoma difuso grande de células-B, linfoma inmunoblástico de células-B y linfoma pequeño de células no escindidas; sarcoma de Kaposi; cánceres inducidos por virus incluyendo virus de hepatitis B (HBV), virus de hepatitis C (HCV), y carcinoma hepatocelular; virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) y leucemia/linfoma de células-T en el adulto; y virus del papiloma humano (HPV) y cáncer cervical; cánceres del sistema nervioso central (SNC) tal como tumor cerebral primario, que incluye gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico, o glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma, schwannoma, y meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico (SNP) tal como neuromas acústicos y tumor del recubrimiento nervioso periférico maligno (MPNST) incluyendo neurofibromas y schwannomas, citoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno, y tumor Mülleriano mixto maligno; cáncer de la cavidad oral y orofaríngeo tal como, cáncer hipofaríngeo, cáncer laríngeo, cáncer nasofaríngeo, y cáncer orofaríngeo; cáncer de estómago tal como linfomas, tumores estromáticos gástricos, y tumores carcinoides; cáncer testicular tal como tumores de células germinales (GCT), que incluyen seminomas y no seminomas, y tumores estromáticos gonadales, que incluyen tumores de células de Lydig y tumores de células de Sertoli; cáncer del timo tal como timomas, carcinomas tímicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, carcinoides o tumores carcinoides; cáncer rectal; y cáncer de colon.

Kits

Los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento proporcionan kits para el tratamiento de trastornos, tales como los descritos en este documento. Estos kits comprenden un compuesto, compuestos o composiciones descritos en este documento en un recipiente y, opcionalmente, instrucciones que muestran el uso del kit de acuerdo con los diversos métodos y enfoques descritos en este documento. Dichos kits también pueden incluir información, tal como referencia de bibliografía científica, materiales de prospecto, resultados de ensayos clínicos, y/o sumarios de estos y similares, que indican o establecen las actividades y/o ventajas de la composición, y/o que describen la dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones con fármacos, u otra información útil para el asistente sanitario. Dicha información puede basarse en los resultados de diversos estudios, por ejemplo, estudios usando animales experimentales que implican modelos in vivo y estudios basados en ensayos clínicos humanos. Los kits descritos en este documento pueden proporcionarse, comercializarse y/o promocionarse a los asistentes sanitarios, incluyendo médicos, enfermeras, farmacéuticos, funcionarios oficiales, y similares. Los kits también pueden comercializarse, en algunas realizaciones, directamente al consumidor.

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para diagnóstico y como reactivos de investigación. Por ejemplo, los compuestos descritos en este documento, solos o en combinación con otros compuestos, pueden usarse como herramientas en análisis diferenciales y/o combinatorios para dilucidar patrones de expresión de genes expresados en células y tejidos. Como ejemplo no limitante, se comparan patrones de expresión en células o tejidos

5 tratados con uno o más compuestos con células o tejidos de control no tratados con compuestos y se analizan los patrones producidos para niveles diferenciales de expresión génica según pertenezcan, por ejemplo, a asociación con enfermedad, vía de señalización, localización celular, nivel de expresión, tamaño, estructura o función de los genes examinados. Estos análisis pueden realizarse sobre células estimuladas o no estimuladas y en presencia o ausencia de otros compuestos que afectan a los patrones de expresión.

10 Además de ser útiles para tratamiento de seres humanos, los compuestos y formulaciones de la presente invención también son útiles para tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros, y gatos.

15 Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran adicionalmente y ejemplifican los compuestos de la presente invención y métodos para preparar dichos compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no se limita de ningún modo por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con único centro quirral, salvo que se indique de otro modo, existen como mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más centros quirales, salvo que se indique de otro modo, existen como mezcla racémica de diasterómeros. Pueden obtenerse enantiómeros/diasterómeros individuales por métodos conocidos para los especialistas en la técnica.

20 Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos

25 Aparece una lista comprehensiva de las abreviaturas usadas por químicos orgánicos especialistas en la técnica en The ACS Style Guide (tercera) o la Guidelines for Authors for the Journal of Organic Chemistry. Las abreviaturas contenidas en dichas listas, y todas las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos especialistas en la técnica se incorporan por la presente por referencia. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67^a Ed., 1986-87.

30 Más específicamente, cuando se usan las siguientes abreviaturas en toda esta descripción, tienen los siguientes significados:

Ac ₂ O	anhídrido acético
ACN	acetonitrilo
AcO (o OAc)	acetato
anhyd.	anhidro
ac.	acuoso
Ar	arilo
atm	atmósfera
ATP	adenosina trifosfato
b.i.d.	dos veces al día
Biotage	sistema cromatográfico de gel de sílice, Biotage Inc.
Bn	bencilo
bp	punto ebullición
Bz	benzoilo
BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
n-BuOH	n-butanol
t-BuOH	<i>tert</i> -butanol
t-BuOK	<i>tert</i> -butóxido potásico
calcd	calculado
CDI	carbonil diimidazol
CD ₃ OD	metanol- <i>d</i> ₄
Celite [®]	agente de filtración de tierra de diatomeas, Celite Corp.
CI-EM	espectroscopía de masas con ionización química
¹³ C RMN	resonancia magnética nuclear de carbono-13
conc	concentrado
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
dec	descomposición
DIBAL	diisobutilhidróxido de aluminio
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DTT	ditiotreitolo

E	entgegen (configuración)
p. e.	por ejemplo
EI	impacto electrónico
ELSD	detector de dispersión de luz evaporativa
eq	equivalente
ERK	quinasa regulada por señales extracelulares
IEN	ionización por electronebulización
ES-EM	espectroscopía de masas con electronebulización
et al.	y otros
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol (100 %)
EtSH	etanotiol
Et ₂ O	éter dietílico
Et ₃ N	triethylamina
GC	cromatografía de gases
GC-EM	cromatografía de gases-espectroscopía de masas
h	hora, horas
¹ H RMN	resonancia magnética nuclear de protones
HCl	ácido clorhídrico
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
Hex	hexano
HMPA	hexametilfosforamida
HMPT	triamida hexametilfosfórica
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
Cl ₅₀	concentración de fármaco necesaria para inhibición del 50 %
i. e.	es decir
insol.	insoluble
IPA	isopropilamina
IR	infrarrojo
J	constante de acoplamiento (espectroscopía por RMN)
LAH	hidruro de litio y aluminio
LC	cromatografía líquida
LC-EM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LDA	diisopropilamida de litio
MAPK	proteína quinasa activada por mitógeno
MeCN	acetronitrilo
MEK	MAPK/ERK quinasa
MHz	megahertzio
min	minuto, minutos
μl	microlitro
ml	mililitro
μM	micromolar
mp	punto de fusión
EM	espectro de masas, espectrometría de masas
Ms	metanosulfonilo
<i>m/z</i>	proporción de masa a carga
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
nM	nanomolar
NMM	4-metilmorfolina
obsd	observado
p	página
PBS	solución salina tamponada con fosfato
pp	páginas
PdCl ₂ dppf	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
pH	logaritmo negativo de la concentración de iones hidrógeno
pK	logaritmo negativo de la constante de equilibrio
pK _a	logaritmo negativo de la constante de equilibrio para asociación
PS-DIEA	diisopropiletilamina unida a poliestireno
c	cuarteto (rmn)
qt	quinteto (rmn)
R _f	factor de retención (TLC)
TR	tiempo de retención (HPLC)
ta	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBST	solución salina tamponada con tris con tween

TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
TFFH	hexafluorofosfato de fluoro- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilformamidinio
TLC	cromatografía de capa fina
TMAD	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletildiamina
TMSCI	cloruro de trimetilsililo
Ts	p-toluenosulfonilo
v/v	volumen por volumen
p/v	peso por volumen
p/p	peso por peso
Z	zusammen (configuración)

DESCRIPCIONES EXPERIMENTALES ESPECÍFICAS

5 Las formas de pico de RMN en las siguientes descripciones experimentales específicas se indican como aparecen en los espectros, no se han considerado posibles efectos de orden superior. Los nombres de los compuestos se generaron usando ACD/Name Batch versión 12.00. En algunos casos se usaron nombres generalmente aceptados de reactivos disponibles en el mercado. Las reacciones que emplean irradiación microondas pueden ejecutarse con un horno microondas Biotage Initiator® opcionalmente equipado con una unidad robótica. Los tiempos de reacción presentados empleando calentamiento por microondas pretenden entenderse como tiempos de reacción fijos después de alcanzar la temperatura de reacción indicada. Los compuestos e intermedios producidos de acuerdo con los métodos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida para los especialistas en la técnica y puede haber varios modos de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, la purificación puede no ser necesaria. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden retirarse por agitación usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cromatografía, particularmente cromatografía en columna ultrarrápida, usando por ejemplo cartuchos precompactados de gel de sílice, por ejemplo de Separtis tales como gel de sílice Isolute® Flash o gel de sílice Isolute® Flash NH₂ en combinación con un autopurificador Flashmaster II (Argonaut/Biotage) y eluyentes tales como gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/etanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa usando por ejemplo un autopurificador Waters equipado con un detector de serie de diodos y/o espectrómetro de masas con ionización por electronebulización en línea en combinación con una columna en fase inversa pre-compactada adecuada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético o amoníaco acuoso. En algunos casos, métodos de purificación como se ha descrito anteriormente pueden proporcionar aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en forma de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente básico, una sal trifluoroacetato o formiato por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácido, una sal de amonio por ejemplo. Una sal de este tipo puede transformarse en su forma de base libre o ácido libre, respectivamente, por diversos métodos conocidos para los especialistas en la técnica, o usarse en forma de sales en posteriores ensayos biológicos. Debe apreciarse que la forma específica (por ejemplo, sal, base libre etc.) de un compuesto de la presente invención aislado como se describe en este documento no es necesariamente la única forma en que dicho compuesto puede aplicarse a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

35 Los porcentajes de rendimiento presentados en los siguientes ejemplos se basan en el componente de partida que se usó en la cantidad molar más baja. Se transfirieron líquidos y soluciones sensibles a aire y humedad mediante una jeringa o cánula, y se introdujeron en vasos de reacción a través de un tabique de caucho. Se usaron reactivos y disolventes de calidad comercial sin purificación adicional. La expresión "concentrado a presión reducida" se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchi a una presión mínima de aproximadamente 15 mm de Hg. Todas las temperaturas se presentan no corregidas en grados Celsius (°C).

40 Para que esta invención pueda entenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son con fines ilustrativos solamente, y no deben entenderse como limitantes del alcance de la invención de cualquier modo. Todas las publicaciones mencionadas en este documento se incorporan por referencia en su totalidad.

Condiciones A de CLEM analítica:

45 Los datos de CLEM dados en las posteriores descripciones experimentales específicas se refieren (salvo que se indique de otro modo) a las siguientes condiciones:

Sistema:	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor binario de disolvente, Gestor de muestras/Organizador, PDA, ELSD, ZQ4000
Columna:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + HCOOH al 0,05 %
	B = Acetonitrilo + HCOOH al 0,05 %

Gradiente:	0-1,6 min 1-99 % de B, 1,6-2,0 min 99 % de B
Flujo:	0,8 ml/min
Temperatura:	60 °C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	DAD intervalo de exploración 210-400 nm -> Tabla de picos
	ELSD -> Tabla de picos
	EM IEN+, IEN- Cambio -> diversos intervalos de exploración posibles (encabezado de informe)
	intervalo de exploración 100-1000 m/z
	intervalo de exploración 160-1000 m/z
	intervalo de exploración 160-2000 m/z

Condiciones B de HPLC preparativa:

5 "La purificación por HPLC preparativa" en las posteriores descripciones experimentales específicas se refiere a (salvo que se indique de otro modo) las siguientes condiciones:

Analíticas:

Sistema:	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor binario de disolvente, Gestor de muestras/Organizador, Gestor de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + HCOOH al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min 1-99 % de B, 1,6-2,0 min 99 % de B
Flujo:	0,8 ml/min
Temperatura:	60 °C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
	ELSD

10 **Preparación:**

Sistema:	Waters Autopurificationsystem: Bomba 2545, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + HCOOH al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 1 % de B, 1-8 min 1-99 % de B, 8-10 min 99 % de B
Flujo:	50 ml/min
Temperatura:	TA
Solución:	Max. 250 mg / 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

Condiciones C de HPLC quiral:

15 Los datos de HPLC quiral dados en las posteriores descripciones experimentales específicas se refieren a las siguientes condiciones:

Analíticas:

Sistema:	Dionex: Bomba 680, ASI 100, Waters: UV-Detektor 2487 o DAD 996 o Knauer: UV-Detektor K-2501
Columna:	Chiralpak IC o IA 5 µm 150 x 4,6 mm
Disolvente:	Hexano / Etanol 80:20, opcionalmente con Dietilamina al 0,1 % o HCOOH al 0,1 %
Flujo:	1,0 ml/min
Temperatura:	25 °C
Solución:	1,0 mg/ml EtOH/MeOH 1:1
Inyección:	5,0 µl
Detección:	UV 240 nm o UV 254 nm

20

Preparación:

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Manipulador de líquidos 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Columna:	Chiralpak IC 5 µm 250 x 30 mm
Disolvente:	Hexano / Etanol 80:20
Flujo:	40 ml/min
Temperatura:	TA
Solución:	104 mg / 2,1 ml de DMSO/EtOH 1:3
Inyección:	3 x 0,7 ml
Detección:	UV 254 nm

Condiciones A de cromatografía en columna ultrarrápida

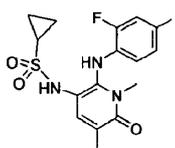
5 "La purificación por cromatografía en columna (ultrarrápida)" como se indica en las posteriores descripciones experimentales específicas se refiere al uso de sistemas de purificación Biotage Flashmaster II o Isolera (SP4). Para especificaciones técnicas véase "Biotage product catalogue" en www.biotage.com.

10 Determinación de condiciones de rotación óptica

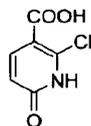
Las rotaciones ópticas se midieron en DMSO, a 589 nm de longitud de onda, 20 °C, concentración 1.0000 g/100 ml, tiempo de integración 10 s, grosor de película 100,00 mm.

15 I Síntesis químicas

Ejemplo 1: ciclopropanosulfonamida de *N*-(2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo)

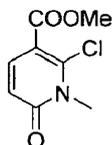


20 Etapa a: ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

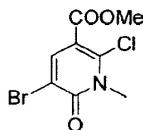


25 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con ácido 2,6-dicloronicotínico (25,0 g, 130 mmol), solución de NaOH (325 ml, 2 N) y la solución se calentó a reflujo a 129 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con una solución ac. de HCl 6 N. El precipitado resultante se filtró y se secó a presión reducida produciendo el producto deseado (19,87 g, 88 %).

30 Etapa b: 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

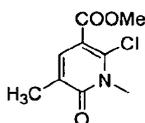


35 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (17,89 g, 103,42 mmol) y DMF seca (100 ml). A la suspensión resultante, se añadió LiH (2,16 g, 258,55 mmol), en 6 partes manteniendo al mismo tiempo la temperatura a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min adicionales y se añadió CH₃I (14,2 ml, 227,52 mmol). Después de 10 min la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl sat. ac. y se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (x 3), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante marrón se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) usando un gradiente de EtOAc (0-30 %) en hexano produciendo el producto deseado (10,62 g, 48 %).

Etapa c: 5-bromo-2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

5 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (10 g, 50 mmol), DMF (100 ml) y NBS (17,8 g, 100 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución de NaHSO₃ sat. ac., agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida produciendo el producto deseado en forma de un sólido blanco (13,7 g, 97 %)

10

Etapa d: 2-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

15 Un matraz de dos bocas secado en horno se cargó con 5-bromo-2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (5,79 g, 20,64 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0,82 g, 1,0 mmol) y dioxano (60 ml). La suspensión roja resultante se purgó con argón durante 10 min y se añadió ZnMe₂ (2,0 M, 10,3 ml, tolueno). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 50 min, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con MeOH (50 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla se lavó con una solución de NH₄Cl sat. ac., la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida produciendo un residuo marrón. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) usando un gradiente de EtOAc (0-30 %) en hexano para producir el producto del título (3,23 g, 73 %).

20

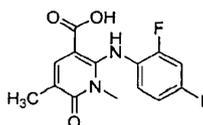
Etapa e: 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

25



30 Un matraz de tres bocas secado en horno se cargó con 2-fluoro-4-yodoanilina (2,08 g, 8,79 mmol) y THF seco (40 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota LiHMDS (17,79 ml, 1,0 M, THF). La reacción se agitó una hora adicional a esta temperatura y se añadió 2-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (1,89 g, 8,79 mmol) previamente disuelto en THF seco (30 ml). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó 2 horas adicionales y se inactivó con HCl ac. 2 N. La mezcla resultante se diluyó adicionalmente con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo marrón se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) usando un gradiente de EtOAc (0-25 %) en hexano para producir el producto del título (2,9 g, 79 %).

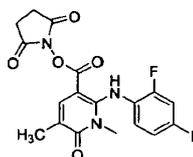
35

Etapa f: ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

40 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (2,38 g, 6,72 mmol) y THF (80 ml). A la mezcla se le añadió LiOH (20 mmol) previamente disuelto en 30 ml de H₂O y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y la capa acuosa resultante se acidificó con HCl ac. 1 N. El precipitado se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,12 g, 92 %).

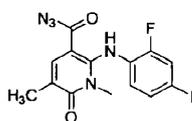
45

Etapa g: 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo



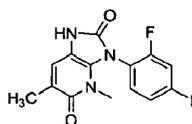
5 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (2,0 g, 5,00 mmol) y dioxano (100 ml). A la suspensión resultante se añadió 1-hidroxipirrolidina-2,5-diona (0,63 g, 5,5 mmol) y DCC (0,63 g, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se filtró. El residuo se concentró a presión reducida y se purificó por
10 cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) usando un gradiente de EtOAc (0-50 %) en hexano para producir el producto del título (2,1 g, 85 %).

Etapa h: azida de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonilo



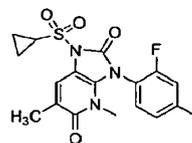
15 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (1,2 g, 2,40 mmol) y una mezcla de THF/acetona (15 ml/30 ml). A la mezcla se le añadió NaN₃ (0,52 g, 8 mmol) previamente disuelto en H₂O (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y los disolventes orgánicos se retiraron a presión
20 reducida produciendo el producto deseado en forma de un sólido marrón claro (0,98 g, 96 %).

Etapa i: 3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona



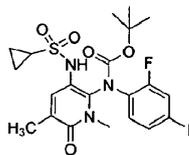
25 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con azida de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonilo (0,98 g 2,23 mmol) y EtOAc (60 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida produciendo un residuo marrón que se purificó por
30 cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) usando un gradiente de MeOH (0-10 %) en DCM para producir el producto del título (0,85 g, 96 %).

Etapa j: 1-(ciclopropilsulfonil)-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona



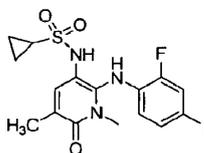
35 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona (0,4 g, 1,0 mmol) y DMF (10 ml). Se añadió LiH (23,85 mg, 3,0 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se añadió NH₄Cl sat. ac. La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (x 2) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar un residuo marrón. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) usando un
40 gradiente de MeOH (0-10 %) en DCM para producir el producto del título en forma de un sólido ámbar claro (328 mg, 65 %).

Etapa k: 3-(ciclopropanosulfonamido)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il(2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo



5 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 3-(ciclopropilsulfonil)-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona (229 mg, 0,46 mmol) y THF (5 ml). A la solución se añadió *tert*-BuOK (0,9 ml, 1,0 M, THF), la mezcla se agitó durante 20 minutos, se inactivó con NH₄Cl sat. ac. y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar un residuo marrón. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) usando un gradiente de EtOAc (0-50 %) en hexano para producir el producto del título en forma de un sólido ámbar claro (124 mg, 47 %).

Etapa l: *N*-(2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida

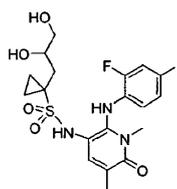


15 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 3-(ciclopropanosulfonamido)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il(2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo (120 mg, 0,21 mmol) en mezcla al 20 % de TFA en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y los disolventes se retiraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) usando un gradiente de EtOAc (0-50 %) en hexano para producir el producto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 50 %).

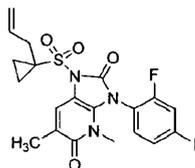
RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,61 - 0,86 (m, 4H), 2,00 (d, 3H), 2,38 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 6,30 (t, 1H), 7,27 (d a, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,56 (d a, 1H), 7,92 (s a, 1H), 8,77 (m, 1H).

25 EM (IEN): [M+H]⁺ = 477,9.
TR = 1,14 min.

Ejemplo 2: 1-(2,3-dihidroxiopropil)-*N*-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida



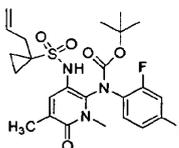
Etapa a: 1-(1-aliilciclopropilsulfonil)-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona



35 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa j) a partir de 3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona (ejemplo 1, etapa g) (1,19 g, 2,98 mmol) para producir 0,95 g del producto del título (59 %).

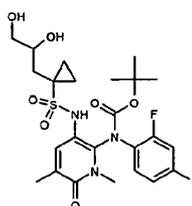
40

Etapa b: 3-(1-alilciclopropanosulfonamido)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il(2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo



5 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa k) a partir de 1-(1-alilciclopropilsulfonil)-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona (800 mg, 1,47 mmol) para producir el compuesto del título (460 mg, 50 %).

10 **Etapa c:** [3-({[1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropil]sulfonil}amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il](2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo.



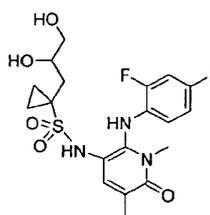
15 A una solución de (3-({[1-alilciclopropil]sulfonil}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)(2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo (1,5 g, 2,429 mmol) en acetona (160 ml) se añadió agua (26 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió N-óxido de 4-metilmorfolina (7,4 equiv., 2,106 mg, 17,976 mmol), seguido de OsO₄ (2,5 % en peso en t-butanol, 1,218 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Como la reacción no estaba completa, se añadió más N-óxido de 4-metilmorfolina (5 eq., 1,423 mg, 12,146 mmol), seguido de OsO₄

20 (2,5 % en peso en t-butanol, 1,218 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 18 horas y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó en diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir el compuesto del título (961 mg, 61 %).

25 EM (IEN): [M+H]⁺ = 652,0.
TR = 1,17 min.

Etapa d: 1-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida

30 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa l) a partir de [3-({[1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropil]sulfonil}amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il](2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo (950 mg, 1,458 mmol) para producir el compuesto del título (485 mg, 60 %).

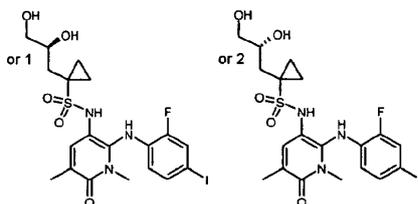


35 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa l) a partir de [3-({[1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropil]sulfonil}amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il](2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo (950 mg, 1,458 mmol) para producir el compuesto del título (485 mg, 60 %).

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,83 - 1,01 (m, 4H), 1,58 (dd, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,05 (dd, 1H), 3,10 - 3,23 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 3,42 - 3,52 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 6,26 (t, 1H), 7,32 (d a, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,90 (s a, 1H), 8,81 (s a, 1H).

40 EM (IEN): [M+H]⁺ = 551,9.
TR = 1,01 min.

Etapa e: 1-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida. Estereoisómero A y estereoisómero B.



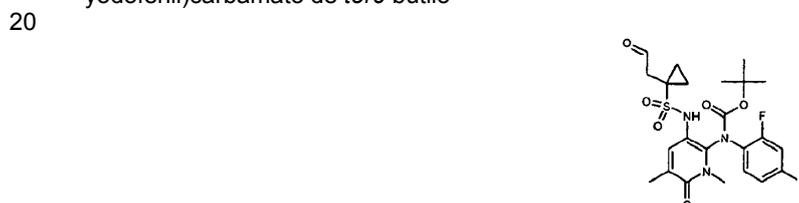
5 La mezcla racémica de 1-(2,3-dihidroxiopropil)-N-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}ciclopropanosulfonamida se sometió a separación por HPLC quiral para producir los compuestos del título, estereoisómero A y estereoisómero B.

10 Estereoisómero A: TR (condiciones de HPLC quiral C) = 8,03 min.
Estereoisómero B: TR (condiciones de HPLC quiral C) = 9,12 min.

Ejemplo 3: N-(2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-hidroxiethyl)ciclopropano-1-sulfonamida



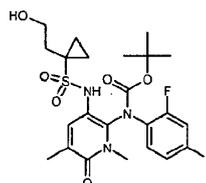
Etapa a: [1,5-dimetil-6-oxo-3-({[1-(2-oxoethyl)ciclopropil]sulfonil}amino)-1,6-dihidropiridin-2-il](2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo



25 A una solución de 3-(1-alcilciclopropanosulfonamido)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il(2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo (2,370 g, 3,838 mmol) en dioxano (38,4 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió H₂O (7,7 ml). Después se añadieron NaIO₄ (4 equiv., 3,284 g, 15,353 mmol) y 2,6-dimetil piridina (2 equiv., 0,894 ml, 7,676 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A esta temperatura se añadió OsO₄ (4 % en *t*-butanol, 0,04 equiv., 1,925 ml, 0,154 mmol). La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y después se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (4 ml) para formar una suspensión fina. Después de agitar durante 30 min el precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua, que disolvió el precipitado. El filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó una vez con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) para producir el compuesto del título (1,92 g, 79 %) en forma de una mezcla del aldehído y una forma ciclada de 1,1-dióxido 1,2-tiazolidin-3-ol.

30 EM (IEN): [M+H]⁺ = 620,0.
TR = 1,28 min.

35 **Etapa b:** (2-fluoro-4-yodofenil)[3-({[1-(2-hidroxiethyl)ciclopropil]sulfonil}amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]carbamato de *tert*-butilo



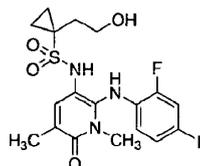
40 A una solución de [1,5-dimetil-6-oxo-3-({[1-(2-oxoethyl)ciclopropil]sulfonil}amino)-1,6-dihidropiridin-2-il](2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo (304 mg, 0,491 mmol) en MeOH (6 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió NaBH₄ (4 equiv., 74 mg, 1,963 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora y

después se dejó calentar a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml), H₂O (5 ml) y HCl ac. 1 N (5 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (filtro de silicona) y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) para producir el compuesto del título (321 mg, cuant.).

EM (IEN): [M+H]⁺ = 622,0.

TR = 1,23 min.

Etapa c: N-(2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-hidroxi-etil)ciclopropano-1-sulfonamida



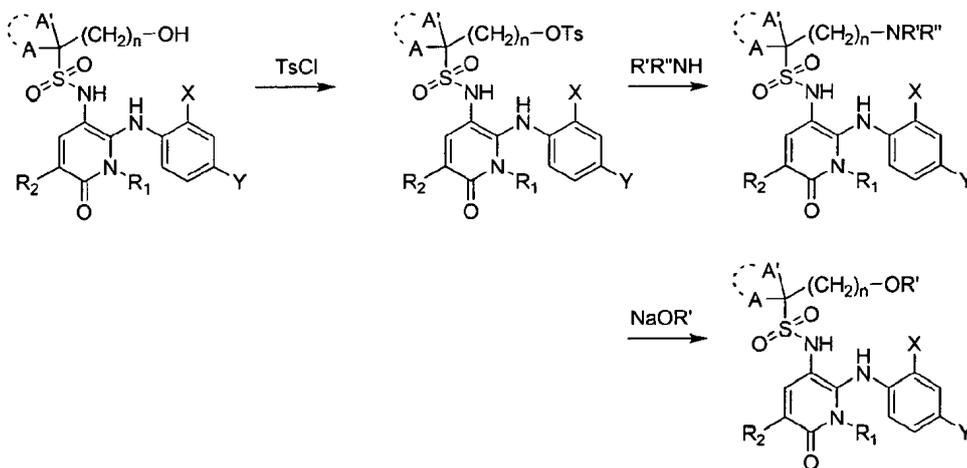
A una solución de (2-fluoro-4-yodofenil)[3-((1-(2-hidroxi-etil)ciclopropil)sulfonyl)amino]-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]carbamato de *tert*-butilo (324 mg, 0,521 mmol) en THF seco en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de HCl en dioxano (30 equiv., 3,80 ml, 15,640 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual se añadió una solución de HCl en dioxano (8 equiv., 1,01 ml, 4,055 mmol) y se agitó durante otras 18 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y NaOH ac. (2 N) y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir el compuesto del título (172 mg, 65 %).

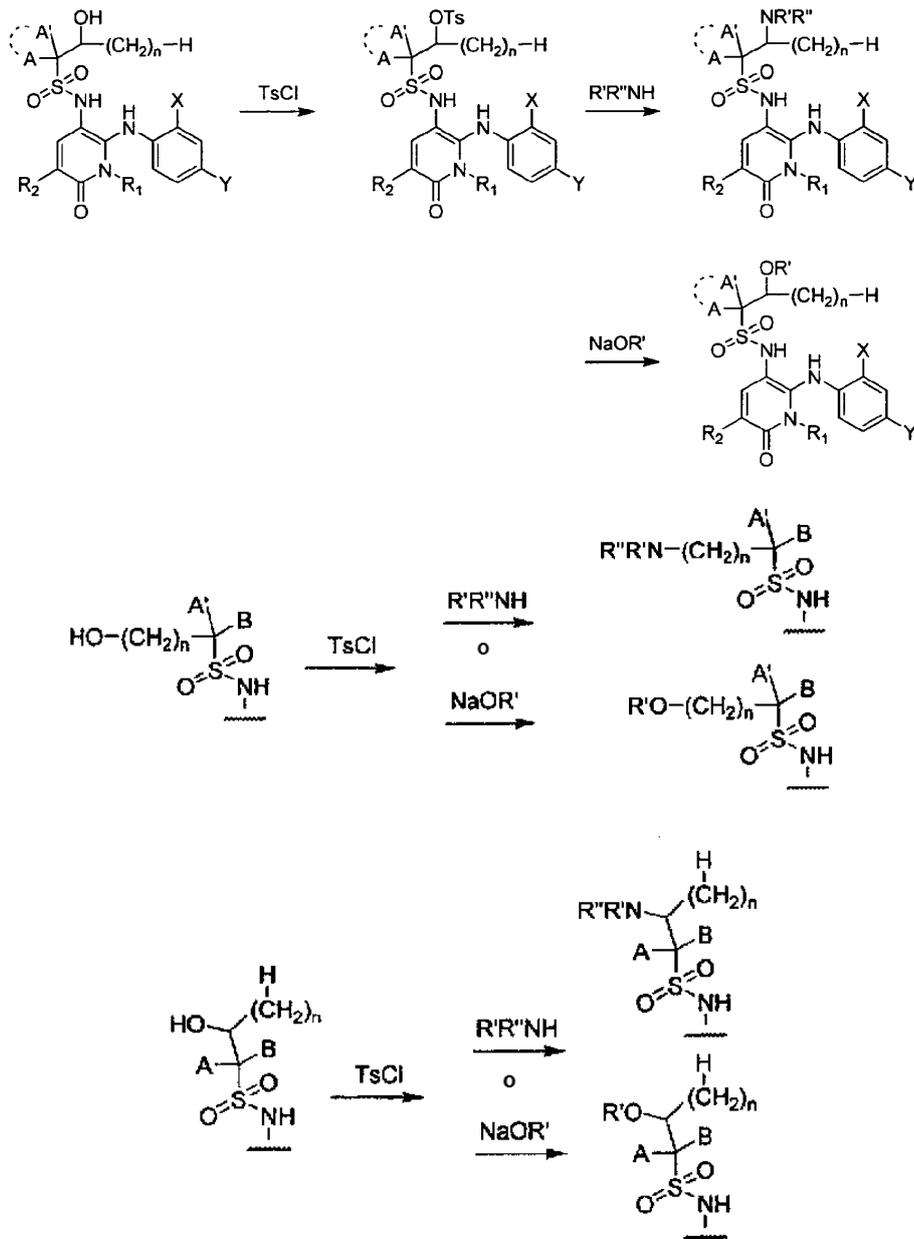
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,70 - 0,90 (m, 4H), 1,78 (t, 2H), 1,99 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 4,49 (s a, 1H), 6,24 (t, 1 H), 7,30 (d a, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,93 (s a, 1H), 8,86 (s a, 1 H).

EM (IEN): [M+H]⁺ = 522,0.

TR = 1,07 min.

Ejemplo 4 Los compuestos en los que A, A' y/o B es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alcoxi, amina o amina sustituida se preparan de acuerdo con los esquemas mostrados a continuación u otros equivalentes conocidos para los especialistas en las técnicas de química sintética. Pueden emplearse grupos protectores según se requiera.

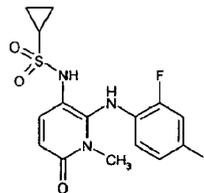




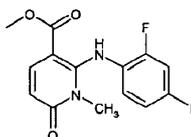
5

En el anterior esquema, los términos A, A', X, Y, R₁ y R₂ tienen los significados dados para las definiciones de compuestos de fórmula general I supra.

10 Ejemplo 5: N-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}ciclopropanosulfonamida



Etapa a: 2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo



- 5 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa e) a partir de 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 1 (etapa b), 5,020 g, 24,899 mmol) para producir el compuesto del título (5,872 g, 57 %).
EM (IEN): [M+H]⁺ = 402,9.
TR = 1,25 min.

10

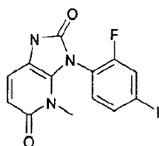
Etapa b: ácido 2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico



- 15 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa f) a partir de 2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (2,770 g, 6,888 mmol) para producir el compuesto del título (2,15 g, 80 %).
EM (IEN): [M+H]⁺ = 388,9.
TR = 1,02 min.

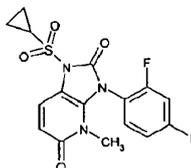
20

Etapa c: 3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona



- 25 Se suspendió ácido 2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (5,840 g, 15 mmol) en acetonitrilo (117 ml) y se añadieron difenilfosforil azida (1,2 equiv., 4 ml, 18 mmol) así como trietilamina (1,2 equiv., 2,5 ml, 18 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas. Se formó una suspensión. El precipitado se retiró por filtración y se lavó una vez con acetonitrilo y se secó al vacío. El residuo suministró el producto del título (4,20 g, 69 %) a suficiente pureza (95 % UV) y se usó para la siguiente transformación sin purificación adicional.
- 30 EM (IEN): [M+H]⁺ = 385,9.
TR = 0,77 min.

Etapa d: 1-(ciclopropilsulfonyl)-6-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona

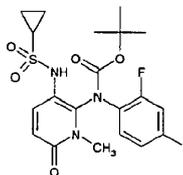


35

- Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa j) a partir de 3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona (200 mg, 0,519 mmol) para producir el compuesto del título (220 mg, 87 %).
EM (IEN): [M+H]⁺ = 489,7.
TR = 1,06 min.

40

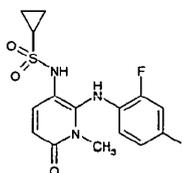
Etapa e: {3-[(ciclopropilsulfonyl)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il}(2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo



5 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa k) a partir de 1-(ciclopropilsulfonyl)-6-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona (220 mg, 0,450 mmol) para producir el compuesto del título (108 mg, 41 %).

10 EM (IEN): [M+H]⁺ = 563,8.
TR = 1,23 min.

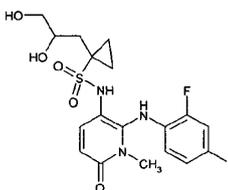
Etapa f: N-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}ciclopropanosulfonamida



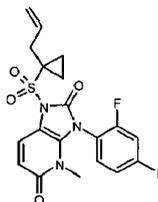
15 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa l) a partir de {3-[(ciclopropilsulfonyl)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il}(2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo (106 mg, 0,189 mmol) para producir el compuesto del título (84 mg, 92 %).

20 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,63 - 0,84 (m, 4H), 2,38 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 6,29 (d, 1H), 6,38 (t, 1H), 7,30 (d a, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,58 (dd, 1 H), 8,05 (s a, 1 H), 8,77 (s, 1H).
EM (IEN): [M+H]⁺ = 463,8.
TR = 1,05 min.

25 Ejemplo 6: 1-(2,3-dihidroxipropil)-N-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}ciclopropanosulfonamida



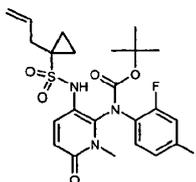
30 Etapa a: 1-[(1-allylciclopropil)sulfonyl]-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona



35 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa j) a partir de 3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona (1,00 g, 2,596 mmol) para producir el compuesto del título (1,20 g, 70 %).

EM (IEN): [M+H]⁺ = 529,8.
TR = 1,20 min.

Etapa b: (3-(((1-alilciclopropil)sulfonil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)(2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo

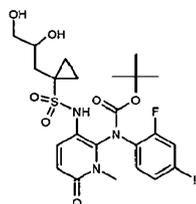


5 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa kj) a partir de 1-(((1-alilciclopropil)sulfonil)-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona (990 mg, 1,87 mmol) para producir el compuesto del título (649 mg, 55 %).

EM (IEN): $[M+H]^+ = 603,8$.

10 TR = 1,36 min.

Etapa c: [3-(((1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropil)sulfonil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il](2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo

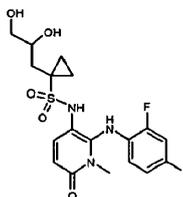


15 A una solución de (3-(((1-alilciclopropil)sulfonil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)(2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo (180 mg, 0,298 mmol) en acetona (20 ml) se añadió agua (3 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió N-óxido de 4-metilmorfolina (7,36 equiv., 257 mg, 2,195 mmol), seguido de OsO₄ (2,5 % en peso en *t*-butanol, 111 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Como la reacción no estaba completa, se añadió más N-óxido de 4-metilmorfolina (6 equiv., 210 mg, 1,790 mmol), seguido de OsO₄ (2,5 % en peso en *t*-butanol, 110 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 18 horas y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó en etil metil cetona y se lavó con agua. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con etil metil cetona. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir el compuesto del título (177 mg, 93 %).

EM (IEN): $[M+H]^+ = 638,39$.

TR = 1,09 min.

30 Etapa d: 1-(2,3-dihidroxiopropil)-N-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}ciclopropanosulfonamida



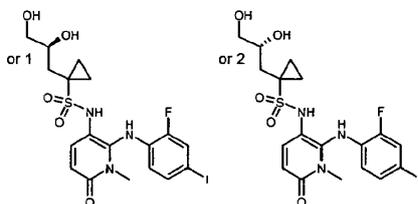
35 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con ejemplo 1 (etapa l) a partir de [3-(((1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropil)sulfonil)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il](2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo (130 mg, 0,204 mmol) para producir el compuesto del título (104 mg, 95 %).

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,81 - 0,98 (m, 4H), 1,54 (dd, 1 H), 2,02 (d a, 1 H), 2,43 - 2,52 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,41 - 3,49 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,31 (t, 1H), 7,32 (d a, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,57 (dd, 1 H), 8,03 (s a, 1 H), 8,80 (s a, 1 H).

EM (IEN): $[M+H]^+ = 537,9$.

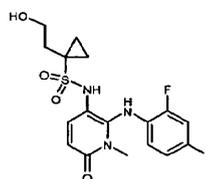
TR = 0,99 min.

Etapa e: 1-(2,3-dihidroxiopropil)-N-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}ciclopropanosulfonamida. Estereoisómero A y estereoisómero B.

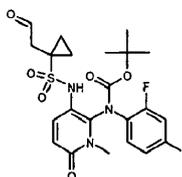


- 5 La mezcla racémica de 1-(2,3-dihidroxiopropil)-N-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}ciclopropanosulfonamida se sometió a separación por HPLC quiral para producir los compuestos del título estereoisómero A (20 mg, 17 %) y estereoisómero B (35 mg, 32 %).
 10 Estereoisómero A: TR (condiciones de HPLC quiral C) = 10,17 min.
 Estereoisómero B: TR (condiciones de HPLC quiral C) = 12,08 min.

Ejemplo 7: N-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-1-(2-hidroxietil)ciclopropanosulfonamida

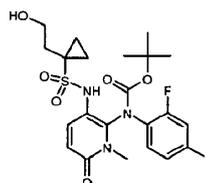


- 15
- Etapa a:** (2-fluoro-4-yodofenil)[1-metil-6-oxo-3-({[1-(2-oxoetil)ciclopropil]sulfonil}amino)-1,6-dihidropiridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



- 20
- A una solución de (3-{{[1-alilciclopropil]sulfonil}amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)(2-fluoro-4-yodofenil)-carbamato de *terc*-butilo (140 mg, 0,232 mmol) en dioxano (2,30 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió H₂O (0,51 ml). Después se añadieron NaIO₄ (4 equiv., 198 mg, 0,928 mmol) y 2,6-dimetil piridina (2 equiv., 0,054 ml, 0,464 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A esta temperatura se añadió OsO₄ (4 % en H₂O, 0,05 equiv., 71 µl, 0,012 mmol). La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y después se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (4 ml) para formar una suspensión fina. Después de agitar durante 30 min el precipitado se retiró por filtración para producir el compuesto del título (140 mg, 88 %) en suficiente pureza para la siguiente transformación (88 % UV) en forma de una mezcla del aldehído y una forma ciclada de 1,1-dióxido de 1,2-tiazolidin-3-ol.
- 25
- 30 EM (IEN): [M+H]⁺ = 605,8.
 TR = 1,22 min.

Etapa b: (2-fluoro-4-yodofenil)[3-({[1-(2-hidroxietil)ciclopropil]sulfonil}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



- 35
- A una solución del (2-fluoro-4-yodofenil)[1-metil-6-oxo-3-({[1-(2-oxoetil)ciclopropil]sulfonil}amino)-1,6-dihidropiridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo bruto (88 % UV, 97 mg, 0,160 mmol) en MeOH a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió NaBH₄ (4 equiv., 25 mg, 0,641 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml), H₂O (5 ml) y HCl ac. 1 N (5 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (filtro de silicona) y se
- 40

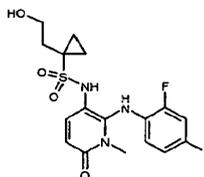
concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) para producir el compuesto del título (77 mg, 79 %).

EM (IEN): $[M+H]^+ = 607,8$.

TR = 1,18 min.

5

Etapa c: N-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-1-(2-hidroxi-etil)ciclopropanosulfonamida



10

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa I) a partir de (2-fluoro-4-yodofenil)[3-({[1-(2-hidroxi-etil)ciclopropil]sulfonil}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (75 mg, 0,123 mmol) para producir el compuesto del título (18 mg, 28 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,69 - 0,90 (m, 4H), 1,78 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,37 (t, 2H), 4,47 (s a, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,31 (t, 1H), 7,33 (d a, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 8,06 (s a, 1H), 8,87 (s a, 1H).

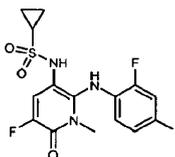
15

EM (IEN): $[M+H]^+ = 507,8$.

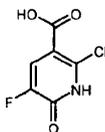
TR = 0,01 min.

Ejemplo 8: N-{5-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}ciclopropanosulfonamida

20



Etapa a: ácido 2-cloro-5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico



25

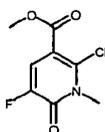
Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa a) a partir de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (disponible en el mercado, 25,00 g, 119,052 mmol) para producir el compuesto del título (21,20 g, 93 %).

EM (IEN): $[M+H]^+ = 192,3$.

30

TR = 0,47 min.

Etapa b: 2-cloro-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo



35

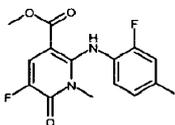
Este compuesto se sintetizó de acuerdo con ejemplo 1 (etapa b) a partir de ácido 2-cloro-5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (16,3 g, 85,097 mmol) para producir el compuesto del título (9,42 g, 52 %).

EM (IEN): $[M+H]^+ = 220,3$.

40

TR = 1,16 min.

Etapa c: 5-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo



45

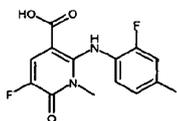
Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa e) a partir de 2-cloro-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (2,182 g, 9,936 mmol) para producir el compuesto del título (2,726 g, 65 %).

EM (IEN): $[M+H]^+ = 421,3$.

TR = 1,30 min.

5

Etapa d: ácido 5-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico



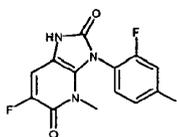
10 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa f) a partir de 5-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (2,7 g, 6,426 mmol) para producir el compuesto del título (2,29 g, 83 %).

EM (IEN): $[M+H]^+ = 406,8$.

TR = 1,09 min.

15

Etapa e: 6-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona



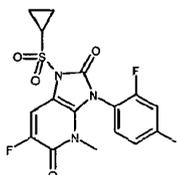
20 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 5 (etapa c) a partir de ácido 5-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (16,810 g, 4,391 mmol) para producir el compuesto del título (11,03 g, 64 %).

EM (IEN): $[M+H]^+ = 403,8$.

TR = 0,83 min.

25

Etapa f: 1-(ciclopropilsulfonyl)-6-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona



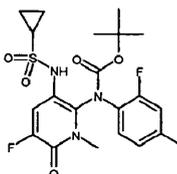
30 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con ejemplo 1 (etapa j) a partir de 6-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona (500 mg, 1,240 mmol) para producir el compuesto del título (334 mg, 51 %).

EM (IEN): $[M+H]^+ = 508,38$.

TR = 1,11 min.

35

Etapa g: {3-[(ciclopropilsulfonyl)amino]-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il}(2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *terc*-butilo



40

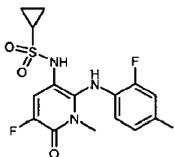
Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa k) a partir de 1-(ciclopropilsulfonyl)-6-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona (329 mg, 0,648 mmol) para producir el compuesto del título (76 mg, 15 %).

EM (IEN): $[M+H]^+ = 582,4$.

TR = 1,26 min.

45

Etapa h: N-{5-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}ciclopropanosulfonamida



5 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa l) a partir de {3-[(ciclopropilsulfonil)amino]-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il}(2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *terc*-butilo (146 mg, 0,251 mmol) para producir el compuesto del título (58 mg, 47 %).

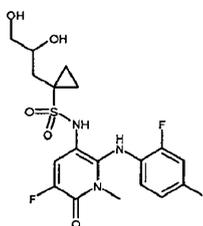
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 0,62 - 0,80 (m, 4H), 2,41 - 2,51 (m, 1 H), 3,25 - 3,32 (s, 3H), 6,41 (t, 1H), 7,27 (d a, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,57 (d a, 1H), 7,94 - 7,99 (m, 1 H), 8,92 - 8,96 (m, 1H).

10 EM (IEN): [M+H]⁺ = 482,3.

TR = 1,10 min.

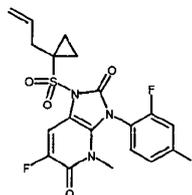
Ejemplo 9: 1-(2,3-dihidroxiopropil)-N-{5-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}ciclopropanosulfonamida

15



Etapa a: 1-[(1-aliilciclopropil)sulfonil]-6-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona

20



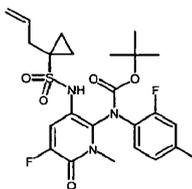
25 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con ejemplo 1 (etapa j) a partir de 6-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona (5,00 g, 12,403 mmol) para producir el compuesto del título (4,18 g, 57 %).

EM (IEN): [M+H]⁺ = 547,7.

TR = 1,28 min.

Etapa b: (3-[(1-aliilciclopropil)sulfonil]amino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il}(2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *terc*-butilo

30



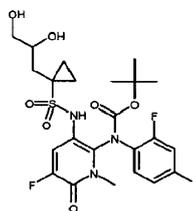
35 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con ejemplo 1 (etapa k) a partir de 1-[(1-aliilciclopropil)sulfonil]-6-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2,5(3H,4H)-diona (500 mg, 0,914 mmol) para producir el compuesto del título (252 mg, 44 %).

EM (IEN): [M+H]⁺ = 621,7.

TR = 1,42 min.

40

Etapa c: [3-([1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropil]sulfonil)amino]-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]-(2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo

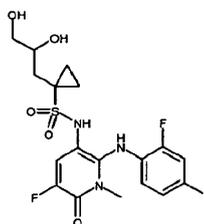


5 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con ejemplo 6 (etapa c) a partir de (3-([1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropil]sulfonil)amino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]-(2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo (1,59 g, 2,559 mmol) para producir el compuesto del título (1,09 g, 65 %).

EM (IEN): $[M+H]^+ = 655,8$.

10 TR = 1,19 min.

Etapa d: 1-(2,3-dihidroxiopropil)-N-{5-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}ciclopropanosulfonamida



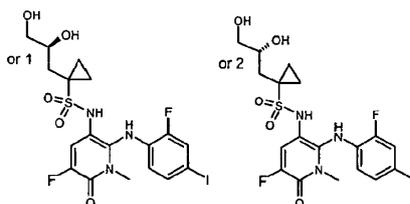
15 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa I) a partir de [3-([1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropil]sulfonil)amino]-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]-(2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *tert*-butilo (1,09 g, 1,663 mmol) para producir el compuesto del título (366 mg, 40 %).

20 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,79 - 1,00 (m, 4H), 1,51 (dd, 1 H), 2,00 (d a, 1 H), 3,03 - 3,21 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,50 - 5,61 (m, 1H), 6,34 (t, 1H), 7,28 (d a, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,56 (d a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,98 (s a, 1H).

EM (IEN): $[M+H]^+ = 555,8$.

25 TR = 0,99 min.

Etapa e: 1-(2,3-dihidroxiopropil)-N-{5-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}ciclopropanosulfonamida. Estereoisómero A y estereoisómero B.

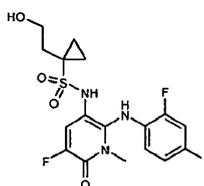


30 La mezcla racémica de 1-(2,3-dihidroxiopropil)-N-{5-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}ciclopropanosulfonamida se sometió a separación por HPLC quiral para producir el compuesto del título como estereoisómero A y estereoisómero B.

Estereoisómero A: TR (condiciones de HPLC quiral C) = 5,42 min.

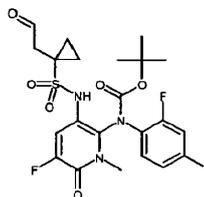
35 Estereoisómero B: TR (condiciones de HPLC quiral C) = 6,41 min.

Ejemplo 10: N-{5-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-1-(2-hidroxietil)ciclopropanosulfonamida



40

Etapa a: (2-fluoro-4-yodofenil)[5-fluoro-1-metil-6-oxo-3-([1-(2-oxoetil)ciclopropil]sulfonil)amino]-1,6-dihidropiridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



- 5 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 7 (etapa a) a partir de (3-([1-(2-oxoetil)ciclopropil]sulfonil)amino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il](2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *terc*-butilo (252 mg, 0,406 mmol) para producir el compuesto del título bruto (234 mg, 75 % UV) que se usó para la siguiente transformación sin purificación adicional.
- 10 EM (IEN): [M+H]⁺ = 623,7.
TR = 1,28 min.

Etapa b: [5-fluoro-3-([1-(2-hidroxietyl)ciclopropil]sulfonil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il](2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *terc*-butilo

- 15
-
- 20 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 7 (etapa b) a partir de (2-fluoro-4-yodofenil)[5-fluoro-1-metil-6-oxo-3-([1-(2-oxoetil)ciclopropil]sulfonil)amino]-1,6-dihidropiridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (234 mg, 0,375 mmol) para producir el compuesto del título (180 mg, 74 %).
- EM (IEN): [M+H]⁺ = 625,8.
TR = 1,24 min.

Etapa c: N-[5-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-1-(2-hidroxietyl)ciclopropanosulfonamida

- 25
-
- 30 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 1 (etapa I) a partir de [5-fluoro-3-([1-(2-hidroxietyl)ciclopropil]sulfonil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il](2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de *terc*-butilo (173 mg, 0,277 mmol) para producir el compuesto del título (46 mg, 30 %).
- RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,72 - 0,92 (m, 4H), 1,75 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 4,51 (t, 1H), 6,35 (t, 1 H), 7,29 (d a, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,57 (d a, 1H), 7,99 (s a, 1 H), 9,04 (s a, 1H).
- 35 EM (IEN): [M+H]⁺ = 525,8.
TR = 1,07 min.

II Actividad biológica

Ejemplo 11: Generación de datos de CI50 - ensayo de quinasa de activación de MEK1

- 40 La quinasa Cot1 activa MEK1 fosforilando su bucle de activación. La actividad inhibitora de los compuestos de la presente invención sobre esta activación de MEK1 se cuantificó empleando el ensayo de HTRF descrito en los siguientes párrafos.
- 45 El dominio quinasa recombinante marcado con His6 de forma N-terminal de Cot1 humana (aminoácidos 30 - 397, adquirido en Millipore, cat. n° 14-703) expresado en células de insecto (SF21) y purificado por cromatografía de afinidad de Ni-NTA se usó como quinasa. Como sustrato para la reacción de quinasa se usó la proteína de fusión inactiva GST-MEK1 marcada con His6 de forma C-terminal (Millipore cat. n° 14-420).

Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa negra de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 3 µl de una solución de GST-MEK1 24 nM y adenosina-tri-fosfato (ATP) 166,7 µM en tampón de ensayo [Tris/HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitolo 2 mM, Igepal CA 630 (Sigma) al 0,01 % (v/v), β-fosfo-glicerol 5 mM] y la mezcla se incubó durante 10 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo al GST-MEK1 antes del inicio de la reacción quinasa. Entonces se inició la reacción de quinasa mediante la adición de 2 µl de una solución de Cot1 en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 20 min a 22 °C. La concentración de Cot1 en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima y se eligió la apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas de enzima estuvieron en el intervalo de aproximadamente 2 ng/µl (conc. final en los 5 µl de volumen de ensayo). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (anti GST-XL665 13 nM [n° 61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, Francia], anti-fosfo-MEK 1/2 (Ser217/221) marcado con Eu-criptato 1 nM [n° 61P17KAZ, Fa. Cis Biointernational],) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, KF 500 mM, 0,2 % (p/v) de albúmina sérica bovina en HEPES/NaOH 100 mM pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó 2 h a 22 °C para permitir la unión del GST-MEK1 fosforilado al anti-GST-XL665 y el anticuerpo anti-fosfo-MEK 1/2 marcado con Eu-criptato. Posteriormente, se evaluó la cantidad de sustrato Ser217/Ser221-fosforilado por medición de la transferencia de energía de resonancia desde el anticuerpo anti-fosfo-MEK marcado con Eu-criptato al anti-GST-XL665. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se adoptó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Normalmente el compuesto de ensayo se ensayó en la misma placa de microtitulación a 10 diferentes concentraciones en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, serie de dilución preparada antes del ensayo al nivel de las soluciones madre con. 100 veces por diluciones en serie 1:3) en valores duplicados para cada concentración y se calcularon los valores de CI50 por un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

Ejemplo 12: ensayo de proliferación Titer Glo de células HCT116 (CTG):

Se sembraron células HCT116 [línea celular colorrectal humana, que expresa BRAF V600E mutante] a una densidad de 3000 células/pocillo en placas de cultivo tisular de fondo negro-transparente de 96 pocillos (Costar 3603 fondo negro-transparente) en 100 µl/pocillo de medio DMEM (DMEM/F12 de Ham) con suero bovino fetal (FBS) al 10 % y glutamina estable incubada a 37 °C. Se sembraron pocillos hermanos en placa separada para la determinación a tiempo cero. Todas las placas se incubaron durante una noche a 37 °C. Se retira la placa de tiempo cero: se añadieron 100 µl/pocillo de solución CTG (solución Promega Cell Titer Glo) a pocillos de tiempo cero en placas hermanas; las placas se mezclaron durante 2 min en agitador orbital para asegurar la lisis celular, se incubaron durante 10 minutos, se leyó la luminiscencia en VICTOR 3 (Perkin Elmer). Veinticuatro horas después de la siembra de las células, se diluyeron los compuestos de ensayo en 50 µl de medio y se añadieron a un intervalo de concentración final de tan alta como 10 µM hasta tan baja como 300 pM dependiendo de las actividades de los compuestos ensayados en diluciones en serie a una concentración final de DMSO del 0,4 %. Las células se incubaron durante 72 horas a 37 °C después de la adición del compuesto de ensayo. Después, usando un kit de ensayo Promega Cell Titer Glo Luminescent®, se añadieron 100 µl de tampón de lisis que contenía la enzima luciferasa y su sustrato, mezcla de luciferina, a cada pocillo y se incubaron durante 10 min a temperatura ambiente en la oscuridad para estabilizar la señal de luminiscencia. Las muestras se leyeron en VICTOR 3 (Perkin Elmer) usando protocolo de Luminiscencia. El porcentaje de cambio en el crecimiento celular se calculó normalizando las mediciones a las extinciones de la placa de punto cero (= 0 %) y la extinción de las células no tratadas (0 µM) (= 100 %). Los valores de CI50 se determinaron mediante un ajuste de 4 parámetros usando el propio software de la compañía.

Ejemplo 13: ensayo de proliferación Titer Glo de células A549 (CTG):

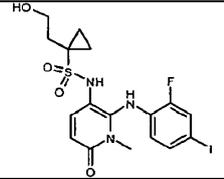
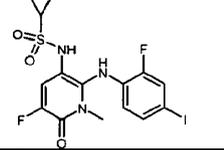
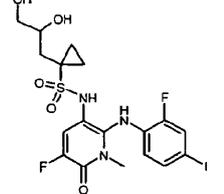
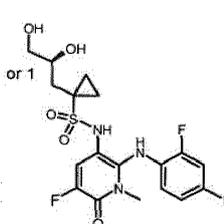
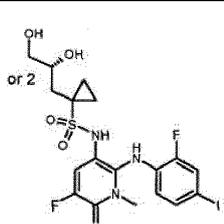
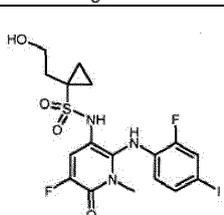
Se sembraron células A549 [línea celular de cáncer pulmonar humano no microcítico, que expresa K-Ras G12S mutante] a una densidad de 2000 células/pocillo en placas de cultivo tisular de fondo negro-transparente de 96 pocillos (Costar 3603 fondo negro-transparente) en 100 µl/pocillo de medio DMEM (DMEM/F12 de Ham) con suero bovino fetal (FBS) al 10 % y glutamina estable incubada a 37 °C. Los ensayos de proliferación celular Titer Glo para células A549 se realizaron con el mismo protocolo descrito anteriormente para células HCT116.

Ejemplo 14: ensayo de proliferación de A375 con cristal violeta (CV):

La proliferación celular para células A375 [línea celular de melanoma humano, que expresa BRAF V600E mutante] se midió por tinción con cristal violeta (CV): Se sembraron células A375 humanas cultivadas en una densidad de 1500 células/punto de medición en 200 µl de medio de crecimiento (DMEM / HAMS F12 con FBS al 10 % y glutamina 2 mM) en una placa multititulación de 96 pocillos. Después de 24 horas, las células de una placa (placa cero) se tiñeron con cristal violeta (véase a continuación), mientras que el medio en las otras placas se reemplazó por

- 5 medio de cultivo fresco (200 μ l) al cual se había añadido las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0 μ M, y en el intervalo 0,3 nM - 30 μ M; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido fue del 0,5 %). Las células se incubaron en presencia de las sustancias de ensayo durante 4 días. La proliferación celular se determinó tiñendo las células con cristal violeta: las células se fijaron añadiendo 20 μ l/punto de medición de una solución de glutaraldehído al 11 % a temperatura ambiente durante 15 min. Después de que las células fijadas se hubieran lavado tres veces con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron añadiendo 100 μ l/punto de medición de una solución al 0,1 % de cristal violeta (el pH se ajustó a pH 3 añadiendo ácido acético). Después de que las células teñidas se hubieran lavado tres veces con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió añadiendo 100 μ l/punto de medición de una solución al 10 % de ácido acético, y la extinción se determinó por fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El porcentaje de cambio en el crecimiento celular se calculó normalizando las mediciones a las extinciones de la placa de punto cero (= 0 %) y la extinción de las células no tratadas (0 μ M) (= 100 %). Los valores de CI50 se determinaron mediante un ajuste de 4-parámetros usando el propio software de la compañía.
- 10
- 15 Los compuestos seleccionados preparados como se ha descrito anteriormente se ensayaron de acuerdo con los procedimientos biológicos descritos en este documento. Los resultados se dan en la siguiente tabla:

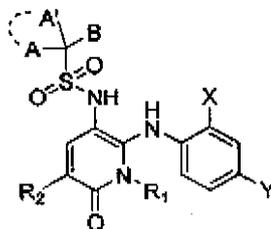
Ejemplo de compuesto N°	Estructura	Ensayo de quinasas de activación de MEK1 CI ₅₀ [M]	Ensayo de proliferación de A375 (CV) (Ejemplo 17) CI ₅₀ [M]	Ensayo de proliferación de HCT116 (CTG) (Ejemplo 15) CI ₅₀ [M]	Ensayo de proliferación de A549 (CTG) (Ejemplo 16) CI ₅₀ [M]
1		1,21 E-8	ND	ND	ND
2		1,15E-8	1,7E-08	ND	ND
3		8,97E-9	1,5E-08	ND	ND
5		9,90E-9	2,94E-9	9,01 E-8	2,06E-7
6A		1,04E-8	1,78E-8	1,19E-7	4,81 E-7
6B		1,66E-8	7,74E-9	5,45E-8	2,03E-7

7		8,36E-9	4,7E-9	1,17E-7	2,54E-7
8		1,53E-8	2,66E-8	5,9E-07	9,3E-07
9		2,11 E-8	2,55E-8	3,0E-07	7,0E-07
9A		ND	ND	ND	ND
9B		ND	ND	ND	ND
10		3,82E-8	2,29E-8	3,6E-07	7,3E-07

Código: ND: no determinado

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, o una sal, solvato, polimorfo, éster, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



fórmula I

en la que

B es H, alquilo C₁-C₆ o alquenilo C₂-C₆;

en la que dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi, oxo, amina y amina sustituida;

A y A' son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, o alquenilo C₂-C₆;

en la que cada alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente, entre hidroxilo, alcoxi, oxo, amina y amina sustituida; o

A y A' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, en la que cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, y halógeno;

X e Y son cada uno independientemente halógeno, metilo, SCH₃ o trifluorometilo;

R₁ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquenilo C₅-C₆ o alquinilo C₂-C₆;

en la que dicho grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo o alquinilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometil difluorometoxi y fenilo, y

uno o dos átomos de carbono en el anillo de dichos grupos cicloalquilo C₃-C₆ están opcionalmente remplazados con, independientemente, O, N o S; o

R₁ es a grupo heterocíclico de 5 o 6 átomos, dicho grupo puede ser saturado, insaturado, o aromático, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N, y S, dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometil difluorometoxi y fenilo; y

R₂ es H, halógeno, hidroxilo, azido, ciano, cianometilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquenilo C₅-C₆ o alquinilo C₂-C₆, en la que cada grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo o alquinilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo y fenilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X e Y son ambos halógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que X es F e Y es Br o I.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que uno o ambos de X e Y son metilo, SCH₃ o trifluorometilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A y A' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, en el que cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, y halógeno.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R₁ es H, alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R₂ es H, halógeno, o alquilo C₁-C₃.

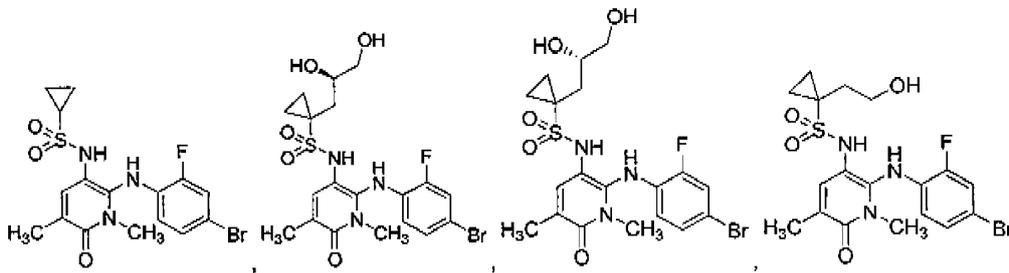
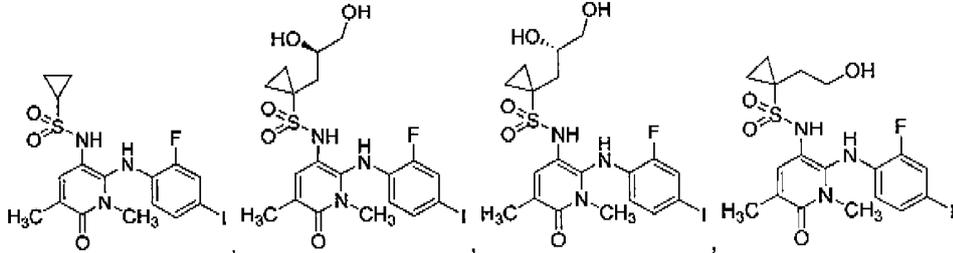
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ es furilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfollilo, piperidinilo, piridilo o tienilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ es alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometil difluorometoxi y fenilo.

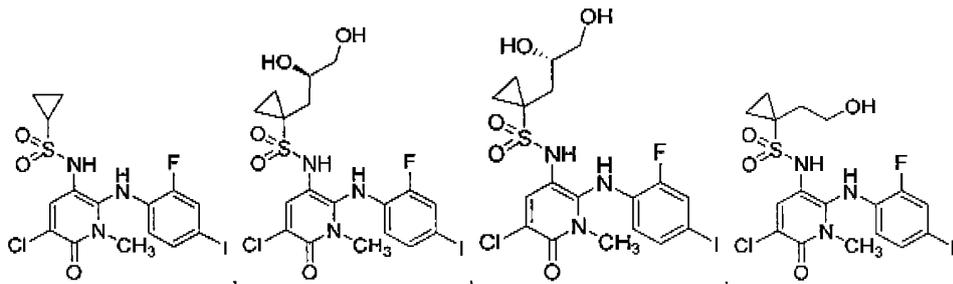
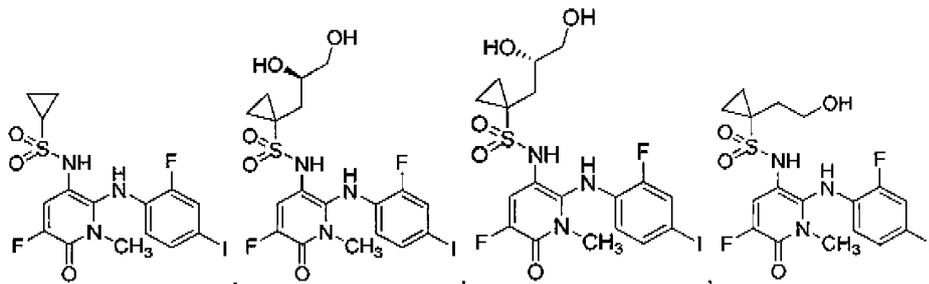
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que B es alquilo C₁-C₆, no sustituido o sustituido con uno o dos grupos hidroxilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona entre los siguientes:

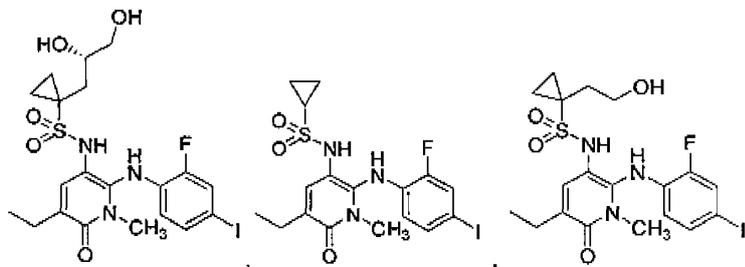
5

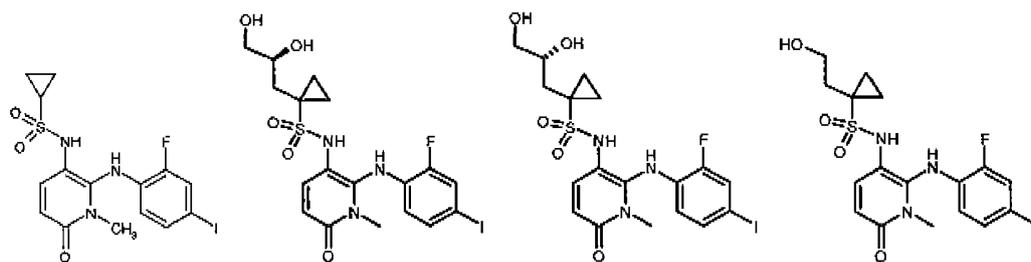


10



15





12. Un compuesto of fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad que es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, una respuesta inmune celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, respuesta inmune celular inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MEK-ERK), más particularmente en que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, respuesta inmune celular inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax incluyendo tumores pulmonares no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y próstata, tumores cutáneos, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una combinación farmacéutica que comprende:

- uno o más compuestos of fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11;

y

- uno o más agentes seleccionados entre: un taxano, tal como Docetaxel, Paclitaxel, o Taxol; una epotilona, tal como Ixabepilona, Patupilona, o Sagopilona; Mitoxantrona; Prednisona; Dexametasona; Estramustina; Vinblastina; Vincristina; Doxorubicina; Adriamicina; Idarrubicina; Daunorrubicina; Bleomicina; Etopósido; Ciclofosfamida; Ifosfamida; Procarbazina; Melfalán; 5-Fluorouracilo; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-Cloro-2'-desoxiadenosina; Tioguanina; un anti-andrógeno, tal como Flutamida, acetato de Ciproterona, o Bicalutamida, Bortezomib; un derivado de platino, tal como Cisplatino, o Carboplatino; Clorambucilo; Metotrexato; y Rituximab.

15. Uso de un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad, que es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, una respuesta inmune celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, respuesta inmune celular inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MEK-ERK), más particularmente en que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, respuesta inmune celular inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax incluyendo tumores pulmonares no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y próstata, tumores cutáneos, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.