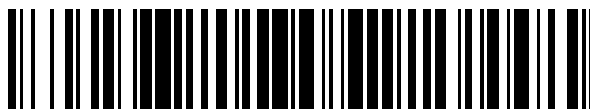


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 878**

51 Int. Cl.:

C07D 213/79 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2009** **E 09790842 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015** **EP 2307376**

54 Título: **Compuestos novedosos de fenilamino-isonicotinamida**

30 Prioridad:

04.08.2008 US 137858 P

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

23.02.2016

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)

Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

GOUTOPOULOS, ANDREAS;

YU, HENRY;

ASKEW, BENNY C. y

LIU-BUJALSKI, LESLEY

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

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

ES 2 560 878 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos novedosos de fenilamino-isonicotinamida

Campo de la invención

5 La invención se refiere a una serie de compuestos de fenilamino-isonicotinamida sustituida que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer y trastornos inflamatorios, en mamíferos. También se da a conocer el uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Sumario de la técnica relacionada

10 La vía de Ras/Raf/MEK/ERK es una vía central de transducción de señales, la cual transmite señales de múltiples receptores de la superficie celular a factores de transcripción en el núcleo los cuales regulan la expresión de genes. Esta vía se denomina frecuentemente como la vía de MAP cinasa ya que MAPK significa proteína cinasa activada por mitógenos lo que indica que esta vía puede ser estimulada por mitógenos, citocinas y factores de crecimiento (Steelman y colaboradores, *Leukemia* **2004**, 18, 189-218). Dependiendo del estímulo y el tipo de célula, esta vía puede transmitir señales, lo cual da como resultado la prevención o inducción de apoptosis o progresión del ciclo celular. Se ha mostrado que la vía de Ras/Raf/MEK/ERK juega papeles importantes en la proliferación celular y la prevención de la apoptosis. La activación aberrante de esta vía se observa comúnmente en células transformadas malignamente. La amplificación de los proto-oncogenes *ras* y la activación de mutaciones que conducen a la expresión de proteínas Ras constitutivamente activas se observan en aproximadamente 30% de todos los cánceres humanos (Stirewalt y colaboradores, *Blood* **2001**, 97, 3589-95). Las formas oncogénicas, mutadas de Ras se encuentran en 50% del cáncer de colon y >90% del cáncer pancreático así como también muchos otros tipos de cánceres (Kohl y colaboradores, *Science* **1993**, 260, 1834-1837). Los efectos de Ras sobre la proliferación y tumorigénesis han sido documentados en líneas de células inmortales (McCubrey y colaboradores, *Int J Oncol* **1995**, 7, 295310). Las mutaciones *bRaf* han sido identificadas en más de 60% de melanomas malignos (Davies, H y colaboradores, *Nature* **2002**, 417, 949-954). Dado el alto nivel de mutaciones que han sido detectadas en Ras, esta vía ha sido considerada siempre un objetivo clave para la intervención terapéutica (Chang y colaboradores, *Leukemia* **2003**, 17, 1263-93).

La vía de señalización de Ras/Raf/MEK/ERK puede regular la proliferación a través de objetivos de factores de transcripción en dirección 3' que incluyen NF- κ B, CREB, Ets-1, AP-1 y c-Myc. Las ERKs pueden fosforilar directamente Ets-1, AP-1 y c-Myc, lo cual conduce a su activación. Alternativamente, las ERKs pueden fosforilar y activar el objetivo de cinasa en dirección 3' RSK, el cual entonces fosforila y activa los factores de transcripción, tal como CREB. Estos factores de transcripción inducen la expresión de genes que son importantes para la progresión del ciclo celular, por ejemplo, Cdk's, ciclinas, factores de crecimiento y para la prevención de la apoptosis, por ejemplo, Bcl-2 y citocinas antiapoptóticas. En conjunto, el tratamiento de células con factores de crecimiento conduce a la activación de ERKs lo cual da como resultado la proliferación y, en algunos casos, la diferenciación (Lewis y colaboradores, *Adv. Cancer Res*, **1998**, 74, 49-139).

La familia MEK de genes consiste en cinco genes: MEK1, MEK2, MEK3, MEK4 y MEK5. Esta familia de cinasas con especificidad doble tiene una actividad tanto de serina/treonina como de tirosina cinasa. La estructura de MEK consiste en un dominio regulador, negativo, amino-terminal y un dominio de enlace de MAP cinasa carboxi-terminal, el cual es necesario para el enlace y activación de ERKs. La delección del dominio regulador de MEK1 da como resultado la activación constitutiva de MEK1 y ERK (Steelman y colaboradores, *Leukemia* **2004**, 18, 189-218).

MEK1 es una proteína de 393 aminoácidos con un peso molecular de 44 kDa (Crews y colaboradores, *Science* **1992**, 258, 478-80). MEK1 es expresada modestamente en el desarrollo embrionario y está elevada en el tejido adulto con los niveles más altos detectados en el tejido cerebral. MEK1 requiere la fosforilación de S218 y S222 para la activación, y la sustitución de estos residuos por ya sea ácido aspártico (D) o ácido glutámico (E) condujo a un incremento en la actividad y formación de focos en células NIH3T3 (Huang y colaboradores, *Mol Biol Cell*, **1995**, 6, 237-45). La actividad constitutiva de MEK1 en un cultivo de células primarias promueve la senescencia e induce p53 y p16^{INK4a} y lo opuesto se observó en células immortalizadas o células que carecían ya sea de p53 o p16^{INK4a} (Lin y colaboradores, *Genes Dev*, **1998**, 12, 3008-3019). La actividad constitutiva de MEK1 inhibe la transcripción de NF- κ B al regular negativamente la actividad de p38 MAPK (Carter y colaboradores, *J Biol Chem* **2000**, 275, 27858-64). Los substratos fisiológicos principales de MEK son los miembros de la familia ERK (cinasa regulada por señales extracelulares) o MAPK (proteína cinasa activada por mitógenos) de proteínas. La expresión aberrante de MEK1 ha sido detectada en muchos tipos diferentes de cáncer y las formas mutadas de MEK1 transformarán fibroblastos, células hematopoyéticas y otros tipos de células.

La activación constitutiva de MEK1 da como resultado la transformación celular. Por lo tanto, MEK1 representa un objetivo probable para la intervención farmacológica en enfermedades proliferativas e inflamatorias (Lee y

colaboradores, Nature **1994**, 372, 739-746; Dudley y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A. **1995**, 92, 7686-7689).

Se han desarrollado inhibidores útiles de MEK que muestran un beneficio terapéutico potencial en varios estudios. Por ejemplo, se ha mostrado que los inhibidores de MEK de moléculas pequeñas inhiben el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos en ratones lampiños (Yeh, T. y colaboradores, Proceedings of the American Association of Cancer Research **2004**, 45, Abs 3889 y Lee, P. y colaboradores, Proceedings of the American Association of Cancer Research **2004**, 45, Abs 3890). Los inhibidores de MEK también entraron en pruebas clínicas, es decir ARRY142886 (Wallace, E. y colaboradores, Proceedings of the American Association of Cancer Research **2004**, 45, Abs 3891; Adjei, A. A. y colaboradores, Journal of Clinical Oncology **2008**, 26, 2139-2146; Shannon, A. M. y colaboradores, Molecular Cancer Therapeutics **2007**, 6, 3414S-3415S Parte 2), PD-0325901 (Swanton C, Johnston S IDDB MEETING REPORT **2003**, Febrero 13-1; Haura, E. B. y colaboradores, Molecular Cancer Therapeutics **2007**, 6, 3468S-3469S Parte 2; LoRusso, P. A. y colaboradores, Molecular Cancer Therapeutics **2007**, 6, 3469S-3470S Parte 2), PD-184352 (Waterhouse y colaboradores, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology **2003**, 22, Abs 816), XL-518 (Johnston, S., Molecular Cancer Therapeutics 2007, 6, 3595S-3595S Parte 2), RDEA-119 (comunicado de prensa de 2007) y RDEA-436 (comunicado de prensa de 2008).

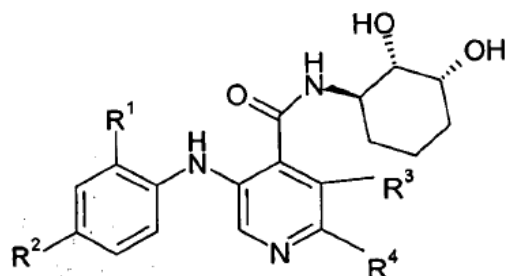
Compuestos adecuados como inhibidores de MEK también se dan a conocer en los documentos US 5,525,625; WO 98/43960; WO 99/01421; WO 99/01426; WO 00/41505; WO 00/42002; WO 00/42003; WO 00/41994; WO 00/42022; WO 00/42029; WO 00/68201; WO 01/68619; WO 02/06213; WO 03/077855; WO03/077914; WO2004/005284; WO2004/056789, WO2006/045514, WO2008/076415, WO2007/121269 y WO2007/121481.

Descripción de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar inhibidores novedosos de MEK que sean útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de MEK así como también enfermedades moduladas por la cascada de MEK, tales como cáncer e inflamación en mamíferos con propiedades farmacológicas superiores tanto con respecto a sus actividades así como también a sus características de solubilidad, aclaramiento metabólico y biodisponibilidad.

Como resultado, esta invención proporciona compuestos novedosos de fenilamino-isonicotinamida sustituida y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son inhibidores de MEK y son útiles en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Los compuestos son definidos por la Fórmula (II):



Fórmula (I)

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

R¹ es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, SH o Hal,

R² es hidrógeno, metoxi, etoxi, acetileno, ciano, SH o Hal,

R³, R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, SH o Hal, y

Hal es F, Cl, Br o I.

Se prefieren los compuestos de las Subfórmulas IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG y IH de la Fórmula (I) y sales o solvatos

farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

en la Subfórmula IA

R^1 es Hal, metilo o etilo,

R^2 es hidrógeno, Hal, metoxi o acetileno,

5 R^3 es hidrógeno o Hal,

R^4 es hidrógeno o Hal,

Hal es F, Cl, Br o I,

en la Subfórmula IB

R^1 es Hal,

10 R^2 es hidrógeno o Hal,

R^3 es hidrógeno o Hal,

R^4 es hidrógeno o Hal,

Hal es F, Cl, Br o I,

en la Subfórmula IC

15 R^1 es F, Cl, metilo o etilo,

R^2 es hidrógeno, I, Br, metoxi o acetileno,

R^3 es hidrógeno o Hal,

R^4 es hidrógeno o Hal,

Hal es F, Cl, Br o I,

20 en la Subfórmula ID

R^1 es F, Cl, metilo o etilo,

R^2 es hidrógeno, I, Br, metoxi o acetileno,

R^3 es hidrógeno o F,

R^4 es hidrógeno o Cl,

25 en la Subfórmula IE

R^1 es F o Cl,

R^2 es I o Br,

R^3 es hidrógeno o F,

R^4 es hidrógeno o Cl,

30 en la Subfórmula IF

R^1 es F o Cl,

R² es I o Br,

R³ es hidrógeno o F,

R⁴ es hidrógeno o Cl,

en la Subfórmula IG

5 R¹ es F o Cl,

R² es I o Br,

R³ es hidrógeno,

R⁴ es hidrógeno,

y en la Subfórmula IH

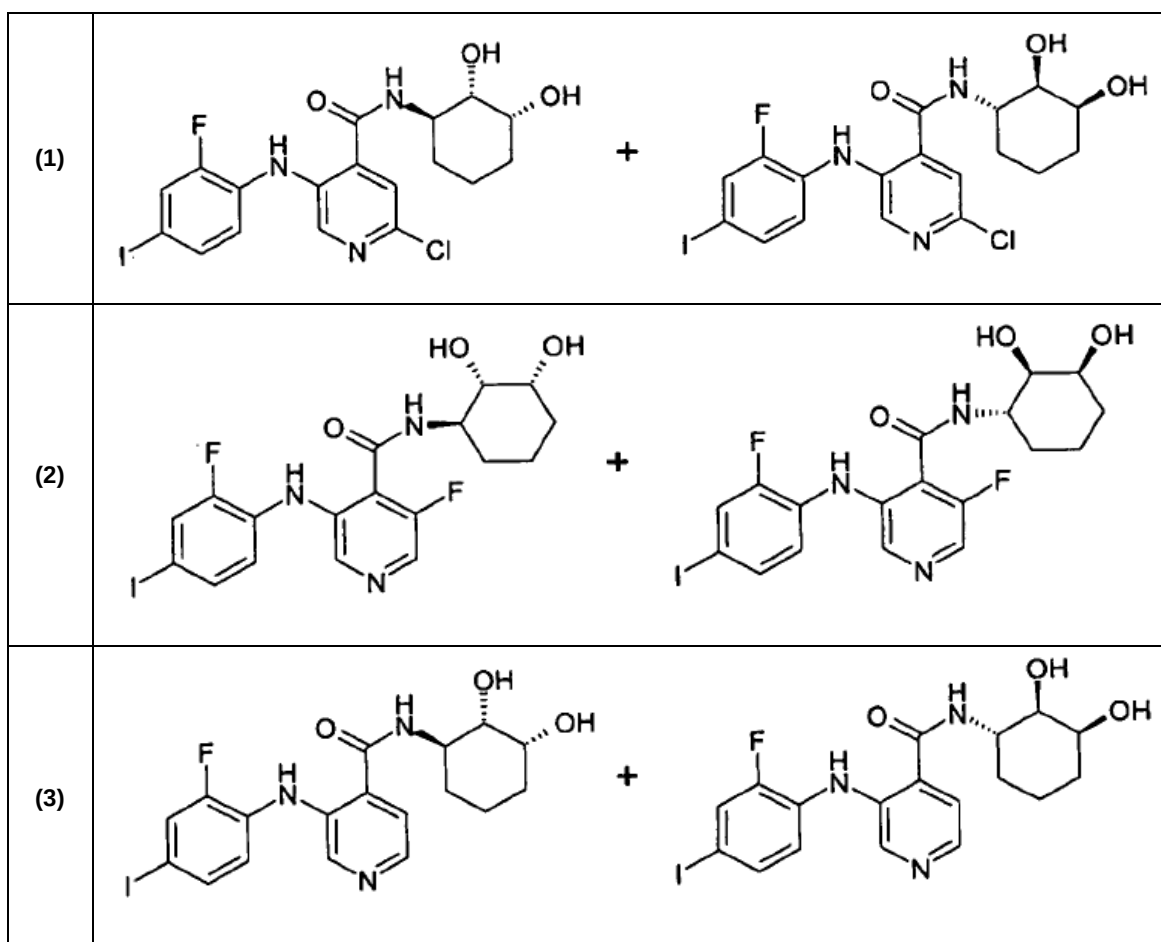
10 R¹ es F,

R² es I,

R³ es hidrógeno o F,

R⁴ es hidrógeno o Cl.

15 Los compuestos especialmente preferidos de acuerdo con la Fórmula (I) y/o la Fórmula (II) incluyen aquellos del grupo que consiste en



(5)	
(6)	
(8)	
(9)	
(10)	

o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Donde las dos estructuras se muestran con un signo "+" en medio, se indica una mezcla racémica 1:1 de los dos enantiómeros.

- 5 Donde puede ocurrir un tautomerismo, por ejemplo el tautomerismo de ceto-enol, de los compuestos de la presente invención, las formas individuales, por ejemplo, la forma ceto o la forma enol, se reivindican por separado y conjuntamente como mezclas en cualquier relación. Lo mismo es aplicable para los estereoisómeros, por ejemplo enantiómeros, isómeros cis/trans, confórmers y similares. Si se desea, los isómeros se pueden separar por medio de métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo por medio de la cromatografía líquida. Lo mismo tiene aplicación para los enantiómeros, por ejemplo, por medio del uso de fases estacionarias quirales. Adicionalmente, los enantiómeros se pueden aislar al convertirlos en diastereómeros, es decir, el acoplamiento con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, la separación subsecuente de los diastereómeros resultantes y la escisión del residuo auxiliar. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención se puede obtener a partir de la síntesis estereoselectiva utilizando materiales de partida ópticamente puros.
- 10

Los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En casos donde los compuestos de la presente invención contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus sales correspondientes farmacéutica o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. De esta manera, los compuestos de la presente invención los cuales contienen grupos ácidos pueden estar presentes en forma de sal y se pueden utilizar de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención los cuales contienen uno o más grupos básicos, es decir grupos los cuales pueden ser protonados, pueden estar presentes en forma de sal y se pueden utilizar de acuerdo con la invención en la forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adipico y otros ácidos conocidos para la persona experta en la técnica. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales interiores o betaínas (zwitteriones). Las sales respectivas se pueden obtener por medio de métodos usuales los cuales son conocidos para una persona experta en la técnica, por ejemplo al poner en contacto éstas con un ácido orgánico o inorgánico o una base en un solvente o agente de dispersión, o por medio del intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención las cuales, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son adecuadas directamente para el uso en productos farmacéuticos pero las cuales se pueden utilizar, por ejemplo, como intermediarios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

"Composición farmacéutica" significa uno o más ingredientes activos y uno o más ingredientes inertes que constituyen el portador, así como también cualquier producto el cual resulta, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquier par o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición hecha al mezclar un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más compuestos diferentes como ingredientes activos, tales como uno o más compuestos adicionales de la presente invención u otros inhibidores de MEK. Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inalación nasal o bucal) o nasal, aunque la ruta más adecuada en cualquier caso determinado dependerá del carácter y gravedad de las condiciones que son tratadas y del carácter del ingrediente activo. Se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por medio de cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

En una realización, dichos compuestos y composiciones farmacéuticas son para el uso en el tratamiento del cáncer tal como cáncer de cerebro, pulmones, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mamario, cabeza, cuello, renal, de riñones, ovárico, prostático, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico, tiroideo, melanoma, malignidades hematológicas tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides o cualquier otro tipo de tumores sólidos o líquidos. En otra realización, dicha composición farmacéutica es para el uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis, enfermedad de riñones poliquísticos o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH, por sus siglas en inglés)) y también para el uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes tales como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma, colitis ulcerativa, síndrome de intestino irritable, esclerosis múltiple, lupus eritematoso y otros. En otra realización, dicha composición farmacéutica es para el uso en el tratamiento de condiciones genéticas caracterizadas por la regulación por incremento de la vía de MEK/ERK tal como el síndrome de Costello, síndrome de Noonan, síndrome cardiofaciocutáneo y otros.

La invención también se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas que están relacionadas con la hiperactividad de MEK así como también enfermedades moduladas por la cascada de MEK en mamíferos o trastornos mediados

por la proliferación aberrante, tales como cáncer e inflamación.

La invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de pancreatitis o enfermedad renal (que incluye glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) o dolor en un mamífero el cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para el uso en la prevención del implante de blastocitos en un mamífero el cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero el cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, dicho compuesto o composición farmacéutica es para el uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis de tumores, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer ovárico, mamario, pulmonar, pancreático, prostático, colónico y epidermoide.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para el uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, dicho uso se refiere al tratamiento del cáncer tal como cáncer de cerebro, pulmones, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, de mama, cabeza, cuello, renal, de riñones, ovarios, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o tiroideo. En otra realización, dicho uso se refiere al tratamiento de trastornos hiperproliferativos no cancerosos tales como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, BPH).

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para el uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, agentes antiangiogénicos, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuestas biológicas, anti-hormonas, inhibidores de angiogénesis y anti-andrógenos o inmunomoduladores.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para el uso en el tratamiento de la pancreatitis o enfermedad renal o dolor en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también se refiere a un uso para prevenir el implante de blastocitos en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para el uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, dicho compuesto es para el uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis de tumores, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer ovárico, mamario, pulmonar, pancreático, prostático, colónico y epidermoide. Los pacientes que pueden ser tratados con los compuestos de la presente invención, o sales e hidratos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, pacientes que han sido diagnosticados como que tienen psoriasis, reestenosis, aterosclerosis, BPH, cáncer pulmonar, cáncer óseo, leucemias mielomonocíticas crónicas, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer estomacal, cáncer colónico, cáncer mamario, cáncer testicular, tumores ginecológicos (por ejemplo sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de las glándulas tiroideas, paratiroides o adrenales), sarcomas de tejidos

blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos propios de la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal) o neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores de la médula espinal, gliomas del tallo encefálico o adenomas de la pituitaria).

Esta invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para el uso en la inhibición del crecimiento anormal de células en un mamífero el cual comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de otro agente terapéutico anticancerígeno, en donde las cantidades del compuesto, sal, solvato y del agente quimioterapéutico juntas son efectivas en la inhibición del crecimiento anormal de células. Muchos agentes terapéuticos anticancerígenos son conocidos actualmente en la técnica. En una realización, el agente terapéutico anticancerígeno es un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuestas biológicas, anti-hormonas, inhibidores de angiogénesis y antiandrógenos. En otra realización, el agente terapéutico anticancerígeno es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en bevacizumab, anticuerpos específicos para CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos para IGF1R, lintuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab.

Esta invención se refiere además a un compuesto de acuerdo con la invención para el uso en la inhibición del crecimiento anormal de células en un mamífero o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con la terapia de radiación, en donde las cantidades del compuesto, sal o solvato, en combinación con la terapia de radiación son efectivas en la inhibición del crecimiento anormal de células o el tratamiento del trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar la terapia de radiación son conocidas en la técnica y esas técnicas se pueden utilizar en la terapia de combinación descrita en este documento. La administración de un compuesto de la invención en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe en este documento. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden convertir las células anormales en más sensibles al tratamiento con radiación para propósitos de eliminación y/o inhibición del crecimiento de tales células.

Por consiguiente, esta invención se refiere además a un compuesto de acuerdo con la invención para el uso en la sensibilización de células anormales en un mamífero para el tratamiento con radiación el cual comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cantidad la cual es efectiva en la sensibilización de células anormales para el tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este método puede ser determinada de acuerdo con los medios para evaluar cantidades efectivas de tales compuestos descritos en este documento. La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para el uso en la inhibición del crecimiento anormal de células en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado etiquetado isotópicamente del mismo y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes anti-angiogénesis, inhibidores de transducción de señales y agentes antiproliferativos.

En el uso práctico, los compuestos de la presente invención se pueden combinar como el ingrediente activo en una mezcla intrínseca con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales para elaboración de compuestos farmacéuticos. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo oral o parenteral (que incluye intravenosa). En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En el caso de las preparaciones líquidas orales, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, sustancias aglutinantes, agentes disgregantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede tomar formas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, siendo preferidas las preparaciones orales, sólidas sobre las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa caso en el cual se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden ser recubiertos por medio de técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales composiciones y preparaciones deben contener por lo menos 0,1 por ciento de compuesto activo. Por supuesto, el porcentaje del compuesto activo en esas composiciones naturalmente se puede variar y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 por ciento y aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación efectiva. Los compuestos activos también se pueden administrar por la ruta intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o pulverización.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener una sustancia aglutinante tal como goma de tragacanto, goma acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.

Otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden ser recubiertos con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil- y propilparabenos como conservantes, un tinte y una sustancia saborizante tal como sabor de cereza o naranja.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por la ruta parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos se pueden preparar en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para impedir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas que son adecuadas para el uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables, estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida al grado de que exista una fácil idoneidad para inyectar con jeringa. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe conservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

Se puede emplear cualquier ruta de administración adecuada para proveer a un mamífero, especialmente a un humano, de una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se puede emplear la ruta oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por la ruta oral.

La dosificación efectiva del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular que se emplea, el modo de administración, la condición que es tratada y la gravedad de la condición que es tratada. Esta dosificación puede ser determinada fácilmente por una persona experta en la técnica.

Cuando se trata o se previene el cáncer, la inflamación u otras enfermedades proliferativas para las cuales se indican los compuestos de la presente invención, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosificación diaria de desde aproximadamente 0,01 miligramos hasta aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente proporcionada como una dosis diaria individual. Para la mayoría de mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de desde aproximadamente 0,1 miligramos hasta aproximadamente 1000 miligramos, de preferencia desde aproximadamente 0,2 miligramos hasta aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de desde aproximadamente 0,2 miligramos hasta aproximadamente 200 miligramos. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y

b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.

El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, cada una que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones y una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

Algunas abreviaciones que pueden aparecer en esta solicitud son de la siguiente manera:

Abreviaciones

Designación	
Ac	Acetilo
ACN	acetonitrilo
b	Pico amplio
BSA	Albúmina de suero bovino
CDI	<i>N,N</i> -Carbonildiimidazol
d	Doblete
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
dd	Doblete de dobletes
DIPEA	<i>N</i> -Etil-diisopropilamina
DMEM	Medio de Eagle Modificado de Dulbecco
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DTT	ditiotreitól
EDCI	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDTA	Ácido etilendiaminatetraacético
Et	etilo
h	hora
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
IPA	Alcohol isopropílico
LC/MS	Cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas
LiHMDS	Hexametildisilazida de litio
m	múltiple
M	Ión molecular
<i>m</i> CPBA	Ácido 3-cloroperoxibenzoico
Me	metilo
min	minuto
MS	Espectrometría de masas
<i>m/z</i>	Relación de masa con respecto a la carga
N	Normal (unidad de concentración)
NMO	<i>N</i> -óxido de 4-metilmorfolina
NMR	Resonancia Magnética Nuclear
PG	Grupo protector
PyBOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidinofosfonio
RPMI	Serie de medios de Roswell Park Memorial Institute
q	Cuartete
R _f	Factor de retención
R _t	Tiempo de retención
s	Simplete
Terc	Terciario
TFA	Ácido trifluoroacético
THAB	Bromuro de tetrahexilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de Capa Delgada
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
UV	ultravioleta
Vis	visible

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, utilizando materiales apropiados y son ejemplificados adicionalmente por los siguientes ejemplos específicos.

Además, al utilizar los procedimientos descritos en este documento, en conjunto con habilidades ordinarias en la técnica, los compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en este documento se pueden preparar fácilmente. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no se deben interpretar como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran además detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Aquellas personas expertas en la técnica entenderán fácilmente que las variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos se pueden utilizar para preparar esos compuestos.

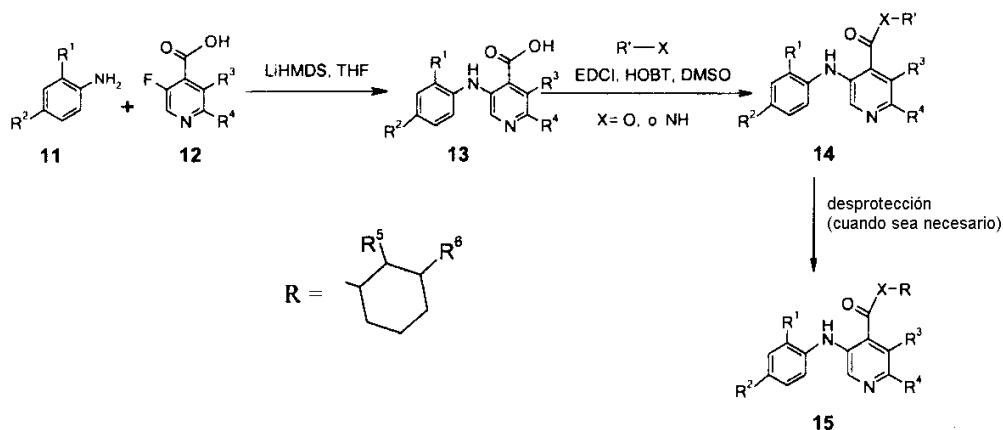
Los presentes compuestos se aíslan generalmente en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como aquellas descritas anteriormente. Las bases libres de amina que corresponden a las sales aisladas se pueden generar por medio de la neutralización con una base adecuada, tal como hidrogenocarbonato de sodio acuoso, carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y la extracción de la base libre de amina liberada en un solvente orgánico, seguido por la evaporación. La base libre de amina, aislada de esta manera, se puede convertir además en otra sal farmacéuticamente aceptable por medio de la disolución en un solvente orgánico, seguido por la adición del ácido apropiado y la evaporación, precipitación o cristalización subsecuente.

Una ilustración de la preparación de los compuestos de la presente invención se muestra en los siguientes esquemas. A menos que se indique de otra manera en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que se describiera anteriormente.

La presente invención también se refiere a procesos para fabricar los compuestos de las Fórmulas (I), (II), Subfórmulas IA - IH así como también aquellos dados a conocer en la Tabla 1, de acuerdo con los esquemas y ejemplos de trabajo descritos posteriormente en este documento.

Esquema 1

El Esquema 1 ilustra la ruta de síntesis general utilizada para la síntesis de todos los Ejemplos 2.1 - 2.20 de acuerdo con la Fórmula (I). El primer paso es una reacción de condensación entre una anilina sustituida (**11**) y ácido 3-fluoro-isonicotínico o un derivado del mismo (**12**), para proporcionar los intermediarios de ácido respectivos (**13**). Los intermediarios de ácido se hicieron reaccionar a su vez con aminas o alcoholes adecuados para proporcionar amidas o ésteres (**14**) respectivamente. En casos cuando estaba presente un grupo protector (por ejemplo un grupo acetónido u otro grupo), al final se incluyó un paso de desprotección adecuado para producir los compuestos (**15**).



Esquema 2

El Esquema 2 ilustra la síntesis de un intermediario de aminodiol preferido o el análogo protegido con diol del mismo. La síntesis se inicia a partir del ciclohex-2-enol racémico (**16**) primero con acetilación. El grupo acetilo del compuesto (**17**) entonces es sustituido de una manera estereoespecífica en una reacción catalizada por paladio con ftalimida de potasio en presencia de un ligando de Trost (descrito por Trost y colaboradores en *J Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4089-4090) para proporcionar el compuesto (**18**). El enlace doble entonces se *syn*-dihidroxiló por medio del tratamiento con tetróxido de osmio para proporcionar el diol (**19**), seguido por ya sea la remoción directa del grupo ftalimido (para proporcionar la amina **27**) o primero por la protección del diol como un acetónido (**20**) y luego la remoción del grupo ftalimido para proporcionar la amina (**21**).

Ejemplos

Los ejemplos presentados a continuación se proponen para ilustrar realizaciones particulares de la invención y de ninguna manera se proponen para limitar el alcance de la memoria descriptiva o las reivindicaciones.

1 Analítica

5 La LC/MS analítica se realizó utilizando los siguientes dos métodos:

Método A: Una columna C¹⁸ Discovery, 5 µm, 3 x 30 mm se utilizó a una velocidad de flujo de 400 µL/min, bucle de muestra 5 µL, fase móvil: (A) agua con ácido fórmico al 0,1%, fase móvil, (B) metanol con ácido fórmico al 0,1%; los tiempos de retención se proporcionan en minutos. Detalles del método: (I) ejecutar en una Bomba Cuaternaria G1311A (Agilent) con un detector de red de diodos de UV/Vis G1315B (Agilent) y un detector de MS Finnigan LCQ Duo en modo ESI+ con una detección UV a 254 y 280 nm con un gradiente de 15-95% de (B) en un gradiente lineal de 3,2 min (II) mantener durante 1,4 min a 95% de (B) (III) disminuir de 95-15% de (B) en un gradiente lineal de 0,1 min (IV) mantener durante 2,3 min a 15% de (B).

Método B: Una columna C¹⁸ Waters Symmetry, 3,5 µm, 4,6 x 75 mm a una velocidad de flujo de 1 mL/min, bucle de muestra 10 µL, la fase móvil (A) es agua con TFA al 0,05%, la fase móvil (B) es ACN con TFA al 0,05%; los tiempos de retención se proporcionan en minutos. Detalles de los métodos: (I) ejecutar en una Bomba Binaria G1312A (Agilent) con un detector de red de diodos de UV/Vis G1315B (Agilent) y un detector de MS Agilent G1956B (SL) en un modo ESI+ con detección UV a 254 y 280 nm con un gradiente de 20-85% de (B) en un gradiente lineal de 10 min (II) mantener durante 1 min a 85% de (B) (III) disminuir de 20-85% de (B) en un gradiente lineal de 0,2 min (IV) mantener durante 3,8 min a 20% de (B).

20 HPLC quiral analítica

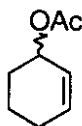
La HPLC quiral analítica se realizó utilizando una columna ChiralPak AD-H (250 X 4,6 mm) de Daicel Chemical Industries, Ltd. en un sistema Agilent 1100 Series. El método utilizó un volumen de inyección de 5,0 µL, con una velocidad de flujo de 1 mL/min de metanol al 100% durante 15 min a 25°C y detección UV a 254 y 280 nm.

HPLC preparativa

La HPLC preparativa se realizó utilizando cualquiera de una columna Waters Atlantis dC₁₈ OBD de 10 µm (30 x 250 mm) o una columna Waters Sunfire Prep C₁₈ OBD de 10 µm (30 X 250 mm). Las columnas se utilizaron a una velocidad de flujo de 60 mL/min en un Sistema Waters Prep LC 4000 equipado con un bucle de muestra (10 mL) y un detector de UV/Vis ISCO UA-6. La fase móvil se extrajo de dos depósitos de solvente que contenían (A) agua y (B) acetonitrilo de calidad para HPLC. Una conducción preparativa típica utilizó un gradiente lineal (por ejemplo, 0-60% del solvente B durante 60 min).

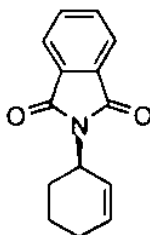
2 Síntesis química

2.1 Acetato de ciclohex-2-enilo (**17**)



A una solución del 2-ciclohexen-1-ol (**16**) (45,5 mmol, 5,02 mL) en piridina (0,27 mol, 22 mL) a 0°C, se agregó gota a gota anhídrido acético y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante ½ h. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl (1 N), NaHCO₃ saturado, salmuera y se concentró *in vacuo* para proporcionar 6 g (94%) del producto bruto **17** el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. TLC con EtOAc al 20%/Hexano, teñido con H₂SO₄ al 5%/EtOH, R_f para el compuesto (**16**): 0,4, R_f para el compuesto (**17**): 0,8.

2.2 2-[(1R)-ciclohex-2-en-1-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (**18**)



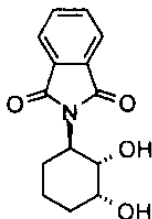
5

A una mezcla de ftalimida de potasio (160 mmol, 29,6 g), *N,N'*-(1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diilbis[2-(difenilfosfino)benzamida] (ligando de Trost) (6 mmol, 4,14 g), [Pd(*p*-alil)Cl]₂ (2 mmol, 0,73 g) y bromuro de tetrahexilamonio (216 mmol, 94 g) en DCM anhidro (40 mL) bajo N₂, se agregó acetato de 2-ciclohexen-1-ilo (**17**) (13 g, bruto) en 40 mL de DCM anhidro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción luego se extinguió con agua (250 mL) y se extrajo con DCM (3 x 250 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (400 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto bruto como un aceite de color amarillo. La recrystalización en MeOH proporcionó 9,024 g del producto (pureza: 100% por medio de la HPLC, rendimiento del 50%). El licor madre se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea (EtOAc al 10%/Hexanos) para proporcionar 8,8 g del compuesto **18** (86% de pureza por medio de la HPLC, rendimiento del 48%). Los datos de NMR y MS son iguales al documento publicado: Trost, B. M.; Bunt, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 4089-4090.

10

15

2.3 2-[(1*R*,2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxiciclohexil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (**19**)



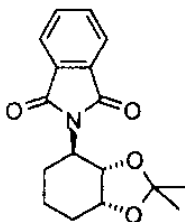
20

25

A una suspensión de la 2-[(1*R*)-ciclohex-2-en-1-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (**18**) (19,9 mmol, 4,53 g) y N-óxido de 4-metilmorfolina (60 mmol, 7,01 g) en acetona/agua (4:1, 62,5 mL), se agregó tetróxido de osmio (0,2 mmol, 50 mg). La reacción se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró y se agregó sulfito de sodio saturado (40 mL). Luego se extrajo lo antes posible con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar el producto bruto como un sólido de color blanco (4,94 g, rendimiento del 95%). HPLC quiral [8,53 min]. Los datos analíticos fueron iguales a los datos publicados (Donohoe, J. T. y colaboradores, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7946-7956).

30

2.4 2-[(3*aS*,4*R*,7*aR*)-2,2-dimetilhexahidro-1,3-benzodioxol-4-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (**20**)

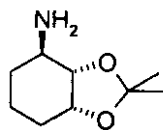


35

40

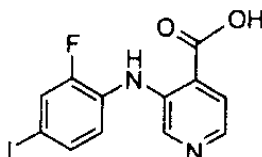
A una solución de la 2-[(1*R*,2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxiciclohexil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (**19**) (50,0 g, 191,4 mmol) y 2,2-metoxipropano (500 mL, 4,07 mol) en acetona (500 mL), se agregó una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se extinguió con una solución saturada de Na₂CO₃ para ajustar el pH a 10 y el solvente se retiró. Se agregó agua (750 mL) al residuo y se extrajo con acetato de etilo (2x750, 500 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco (55,8 g, rendimiento del 96,8%). LC/MS [Método B: rt: 6,16 min; m/z: 302 (M+1)].

2.5 (3*aS*,4*R*,7*aR*)-2,2-dimetilhexahidro-1,3-benzodioxol-4-amina (**21**)



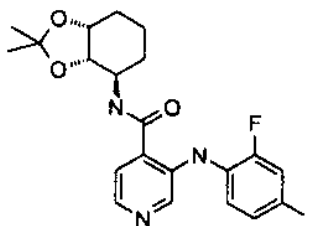
La mezcla de la 2-[(3a*S*,4*R*,7a*R*)-2,2-dimetilhexahidro-1,3-benzodioxol-4-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (**20**) (191.,4 mmol, 50,00 g), hidrazina (308,4 mmol, 15,0 mL) en etanol (500 mL) se sometió a reflujo durante 4 h. La reacción se supervisó por medio de HPLC. El análisis de HPLC mostró que la reacción no había llegado a la consumación (86% de conversión). 3 mL adicionales de hidrazina se agregaron a la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió hasta 0°C y se filtró. La torta del filtro se lavó con IPA y se secó para proporcionar el producto deseado **21** (9,52 g, rendimiento del 21%, pureza en peso: 84% en base a NMR). El producto filtrado se concentró y el residuo se llevó a IPA (aproximadamente 200 mL). El subproducto se cristalizó y se filtró, y el producto filtrado se despojó de productos volátiles y se secó para proporcionar una segunda cosecha del producto deseado **21** (28,46 g, rendimiento del 64%). TLC (MeOH al 80%/EtOAc con 1 gota de ácido acético, teñido por una inmersión en ninhidrina).

2.6 Ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico



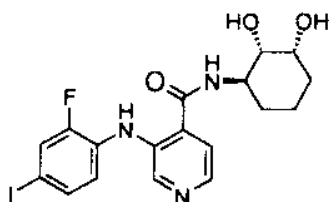
Una mezcla de 2-fluoro-4-yodo-fenilamina (20,0 g, 84,38 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (80 mL) se enfrió hasta -65°C bajo una atmósfera inerte, antes de una adición lenta de bis(trimetilsilil)amida de litio 1,0 M (255 mL, 255 mmol) a una velocidad que mantenía la temperatura interna por debajo de -55°C. Después de la adición final, la suspensión espesa se agitó durante 30 minutos y luego se trató con ácido 3-fluoroisonicotínico (8,0 g, 56,69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y luego se vertió en hidróxido de sodio 2,0 *N* acuoso (1000 mL) y acetato de etilo (250 mL). Las fases se separaron y las fases orgánicas se extrajeron nuevamente con hidróxido de sodio acuoso (2 x 1000 mL). El pH de las fracciones acuosas combinadas se ajustó a 2 con ácido clorhídrico concentrado, lo cual logró la precipitación de un sólido. El material se filtró, se lavó con agua (300 mL) y se secó bajo alto vacío a 40°C durante 18 h para proporcionar el producto (19,05 g, 53,19 mmol, 94%) como un sólido de color amarillo.

2.7 N-[(3a*S*,4*R*,7a*R*)-2,2-dimetilhexahidro-1,3-benzodioxol-4-il]-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida (**31**)



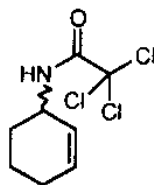
Una suspensión del ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (10,46 g, 29,2 mmol), (3a*S*,4*R*,7a*R*)-2,2-dimetilhexahidro-1,3-benzodioxol-4-amina (**21**) (5,00 g, 29,2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (4,41 g, 29,2 mmol) y EDCI (5,6 g, 29,2 mmol) en DMF (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se extinguió con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La emulsión se formó y se recolectó, se filtró y el producto filtrado se combinó con la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (150 mL) y agua (2x150 mL), salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una espuma de color marrón. El producto bruto se purificó por medio de la cristalización en IPA. El licor madre se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea para proporcionar el producto deseado (12 g, rendimiento del 80%). LC/MS [Método A: rt: 7,35 min; m/z: 512 (M+1)].

2.8 (N-[(1*R*,2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxiciclohexil]-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida (**8**)



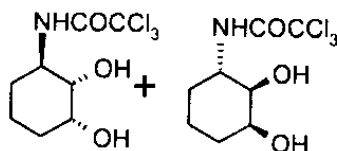
17,62 mL de HCl 2 M en éter dietílico se agregaron a una solución de color marrón de la N-[(3aR,4S,7aS)-2,2-dimetilhexahidro-1,3-benzodioxol-4-il]-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida (**31**) (6,65 mmol, 3,15 g) en MeOH (64 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 30 mL y se formó un sólido de color amarillo, se filtró para proporcionar el producto como una sal de clorhidrato. 10 mL de MeOH se agregaron a la sal y se agregó hidróxido de amonio hasta pH 10. Se formó un sólido de color blanco y el sólido (1,83 g, rendimiento del 58%) se recolectó por medio de la filtración y se lavó con agua. El producto filtrado se concentró y una segunda cosecha se obtuvo como un sólido de color blanco (0,56 g, rendimiento del 18%). LC/MS [Método B: rt: 5,83 min; m/z 472 (M+1)]. HPLC quiral [7,06 min].

2.9 2,2,2-Tricloro-N-ciclohex-2-en-1-ilacetamida (**22**)

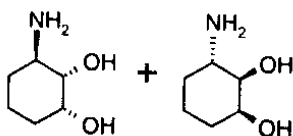


A una solución del 2-ciclohexen-1-ol (**16**) (18 g, 0,183 mol) en diclorometano seco (275 ml) se agregó DBU (41,88 g, 0,275 mol) y la mezcla se enfrió hasta -20°C. A esta solución se agregó gota a gota tricloroacetronitrilo (47,66 g, 0,330 mol). La reacción se agitó durante 3 h a -20°C y se extinguió con una solución acuosa de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó y se secó sobre carbonato de potasio. El solvente se retiró bajo vacío para producir el intermediario ciclohex-2-en-1-il-2,2,2-tricloroetanimidoato. Esto se disolvió en tolueno (100 ml) y se trató con carbonato de potasio (30 g). La mezcla se sometió a reflujo durante 12 h. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró a través de Celite y el producto filtrado se evaporó para proporcionar 9 g (20%) del compuesto (**22**) como un sólido. LC/MS: Masa encontrada (m/z, MS, 242,9) Método: A- HCOOH al 0,1%, B- ACN (70%), Flujo- 0,8 ml/min Columna: GENESIS C18 50X4,6 mm 3U, Rt (min): 1,645: RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,64-1,74 (3H, m), 1,96-2,12 (3H, m), 4,46-4,47 (1H, m), 5,64-5,67 (1H, m), 5,97-5,6,01 (1H, m), 6,59 (1H, s amplio).

2.10 2,2,2-tricloro-N-[(1RS,2SR,3RS)-2,3-dihidroxiciclohexil]-acetamida (mezcla racémica del compuesto 23 y el compuesto 24)



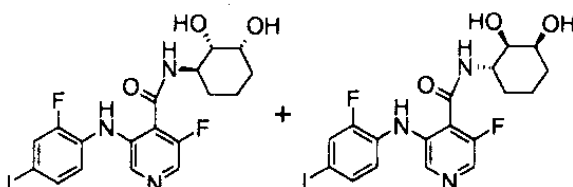
A una solución de la 2,2,2-tricloro-N-ciclohex-2-en-1-ilacetamida (**22**) (4,5 g, 0,0182 mol) y N-óxido de N-metilmorfolina (7,5 g, 0,055 mol) en acetona (100 ml) se agregó agua (25 ml) seguido por una cantidad catalítica de tetróxido de osmio (0,1 g, sólido). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y se extinguió con una solución saturada de sulfito de sodio (20 ml). La mezcla se agitó durante 20 min adicionales y luego el solvente se retiró bajo vacío y el residuo se purificó por medio de la cromatografía utilizando éter de petróleo/acetato de etilo (3/7) como eluyente para proporcionar 3,3 g (60%) del diol racémico como un sólido. LC/MS: Masa encontrada (m/z, -MS, 275,8), Método: A- HCOOH al 0,1%, B- ACN (70%), Flujo- 0,8 ml/min; Columna: GENESIS C18 50X4,6 mm 3U; Rt (min): 0,695: RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,31-1,70 (6H, m), 3,87-3,92 (2H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 7,68 (1H, s amplio).

2.11 (1RS,2SR,3RS)-3-aminociclohexano-1,2-diol.HCl (mezcla racémica del compuesto 27 y el compuesto 28)

5

Una mezcla de la 2,2,2-tricloro-*N*-[(1RS,2SR,3RS)-2,3-dihidroxyciclohexil]acetamida (**23 y 24**) (2,3 g) y HCl acuoso 5 M (30 ml) se sometió a reflujo durante 10 horas y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 1,2 g (86%) del compuesto del título como un líquido viscoso. MS: Masa (m/z, MS, 131,9), HPLC >98% Método: A- Agua, B- ACN: Flujo- 0,8 ml/min. Columna: C18 XDB, 250X4,6 mm, SC\276. Rt (min) 2,715: RMN-¹H (CD₃OD 400 MHz) δ 1,43-1,91 (6H, m), 2,98-3,02 (1H, m), 3,31-3,42 (1H, m), 3,84 (1H, m).

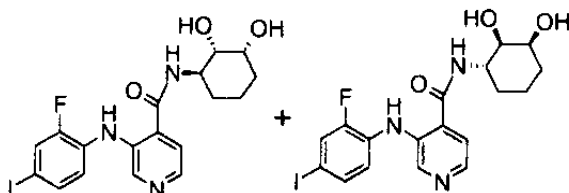
10

2.12 N-[(1SR,2RS,3SR)-2,3-dihidroxyciclohexil]-3-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)isonicotinamida (2)

15

El ácido 3-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico (119 mg, 0,32 mmol) y 1,1'-carbonilbis(1H-imidazol) (67 mg, 0,41 mmol) se suspendieron en DMSO (2 ml). La mezcla se dejó agitar durante toda la noche (12 h) a temperatura ambiente. Luego se agregó 3-aminociclohexano-1,2-diol (mezcla racémica de **27/28**) (40 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,49 mmol). La mezcla se agitó durante otras 6 h a temperatura ambiente. Con la consumación de la reacción, la mezcla de reacción se trató con hidróxido de sodio acuoso (1 mL, 1,0 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución se neutralizó a pH 7 con HCl concentrado. La mezcla entonces se trató con un evaporador giratorio para retirar la mayoría del agua. La mezcla resultante se purificó por medio de la HPLC preparativa para proporcionar el producto (**2**). LC/MS [Método A: rt: 4,89 min; m/z: 490 (M+1)].

20

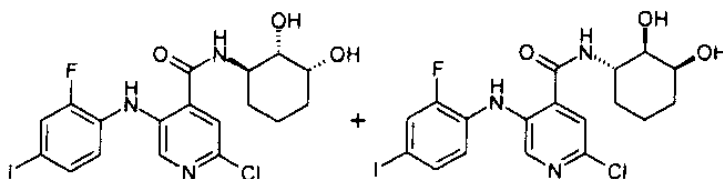
2.13 N-[(1SR,2RS,3SR)-2,3-dihidroxyciclohexil]-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida (3)

30

El ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico (300 mg, 0,84 mmol) y 1,1'-carbonilbis(1H-imidazol) (177 mg, 1,1 mmol) se suspendieron en DMSO (4 ml). La mezcla se dejó agitar durante toda la noche (12 h) a temperatura ambiente. Luego se agregó 3-aminociclohexano-1,2-diol (mezcla racémica de **27/28**) (110 mg, 0,84 mmol). La mezcla se agitó durante otras 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se separó por medio de la HPLC preparativa para proporcionar dos productos, amida racémica (**3**) y ésteres racémicos (**4**). LC/MS [Método A: rt: 6,01 min: m/z 472 (M+1)]. HPLC quiral [7,10 min, 13,12 min].

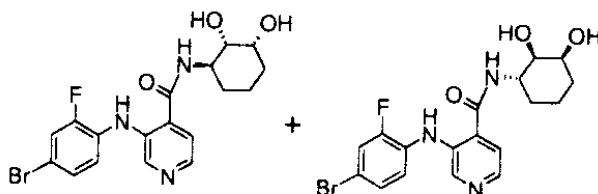
35

2.15 2-Cloro-N-[(1RS,2SR,3RS)-2,3-dihidroxi-ciclohexil]-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida (1)



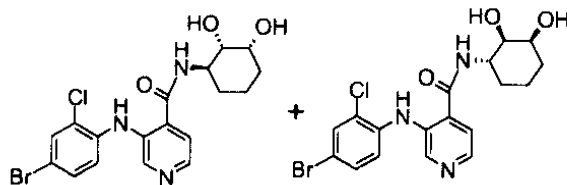
- 5 El ácido 2-cloro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico (75 mg, 0,19 mmol) y el 1,1'-carbonilbis(1H-imidazol) (40 mg, 0,25 mmol) se suspendieron en DMSO (2,5 ml). La mezcla se dejó agitar durante toda la noche (12 h) a temperatura ambiente. Luego se agregó 3-aminociclohexano-1,2-diol (mezcla racémica de **27/28**) (32 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (0,05 ml, 0,38 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó por medio de la HPLC preparativa para proporcionar el producto. LC/MS [método B: rt: 5,359 min; m/z 506 (M+1)].

2.16 3-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-N-((1R,2S,3R)-2,3-dihidroxi-ciclohexil)-isonicotinamida (5)



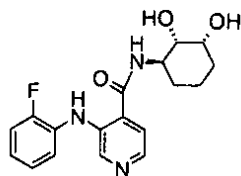
Se preparó por medio del procedimiento general para el compuesto **(1)**, LC/MS [Método B: rt: 5,602 min; m/z: 425 (M+1)].

2.17 3-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-N-((1R,2S,3R)-2,3-dihidroxi-ciclohexil)-isonicotinamida (6)



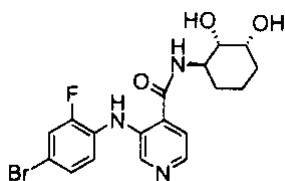
Se preparó por medio del procedimiento general para el compuesto **(1)**, LC/MS [Método B: rt: 6,163 min m/z: 441 (M+1)].

2.18 N-((1R,2S,3R)-2,3-Dihidroxi-ciclohexil)-3-(2-fluoro-fenilamino)isonicotinamida (10)



- 30 Un tubo sellado se cargó con la (N-((1R,2S,3R)-2,3-dihidroxyciclohexil)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida) (**8**) (42 mg, 0,09 mmol), borohidruro de sodio (34 mg, 0,89 mmol), dicloruro de paladio (7,9 mg, 0,04 mmol), hidróxido de sodio (17,8 mg, 0,45 mmol), THF-Agua (1:1, 3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo resultante se sometió a la cromatografía con evaporación instantánea para obtener el producto. LC/MS [Método A: rt: 0,43 min; m/z: 346 (M+1)].

2.19 3-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-((1R,2S,3R)-2,3-dihidroxiciclohexil)isonicotinamida (9)



- 5 Se preparó por medio del procedimiento general para el compuesto (1) excepto que, en lugar de una mezcla racémica de dioles, se utilizó el 3-aminociclohexano-1,2-diol (27) quiralmente puro. LC/MS [Método B: rt: 5,19 min; m/z: 426,1 (M+1)].

3. Actividad Biológica

3.1 Ensayo en enzimas de MEK-1 (LANCE-HTRF)

- 10 La actividad de los compuestos de la presente invención puede ser determinada por medio del siguiente procedimiento: La inhibición de la actividad de cinasa de MEK1 humana se supervisó con un ensayo basado en fluorescencia, homogéneo. El ensayo utiliza la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia de resolución temporal para investigar la fosforilación de ERK1 por MEK1. El ensayo se lleva a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos de volumen bajo. En un volumen total de 15 μ l, los compuestos se incuban con MEK1
15 100 nM, ATP 15 μ M, ERK2 300 nM empleando un amortiguador que contiene TRIS/HCl 20 mM, $MgCl_2$ 10 mM, $NaVO_4$ 100 μ M, DTT 1 mM y Tween 20 al 0,005% (pH 7,4). Después de dos horas, se agrega Europium-anti-PY20 5 nM (Perkin Elmer) y Anti-GST-Allophycocyanin 50 nM (CisBio) en amortiguador que contiene EDTA 50 mM y BSA al 0,05% y la reacción se incubó durante una hora en la oscuridad. La fluorescencia de resolución temporal se mide utilizando un dispositivo LJJ-Analyst (Molecular Devices) con una longitud de onda de excitación de 340 nm y una
20 longitud de onda de emisión de 665 nm. La concentración final de DMSO es 2%. Para evaluar el potencial inhibitorio de los compuestos, se determinaron los valores IC₅₀, mostrados en la Tabla 1.

3.2 Ensayos de proliferación de células tumorales (ATP Lite)

- Células C26 de colon murino, A375 de melanoma humano y MiaPaCa-2 pancreáticas humanas se colocaron en placas blancas Corning de 96 pocillos (1500 células/pocillo para C26 y 2000 células/pocillo para A375 y MiaPaCa-2) y se cultivaron durante toda la noche a 37°C en CO₂ al 5%. Los inhibidores se diluyeron en serie en DMSO al 100%
25 y se agregaron subsecuentemente a las células hasta alcanzar una concentración final de 0,25% de DMSO. Las células se incubaron durante 4 días en presencia de compuestos de prueba en los medios de crecimiento de células (DMEM con suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM para C26, y MiaPaCa-2, y RPMI con suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM para A375). La proliferación de células se cuantificó utilizando el kit de proliferación de células ATP lite (Packard). La inhibición de la proliferación de células se muestra en la Tabla 1. Las columnas 2-5 muestran la concentración de compuestos requerida para inducir 50% de muerte celular (IC₅₀ en μ M) de células endometrióticas humanas.

Tabla 1

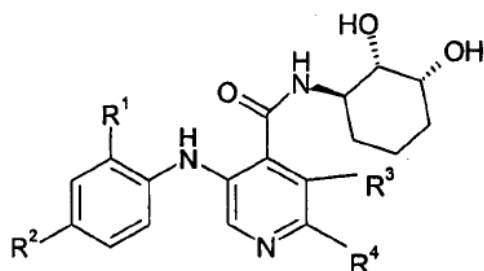
Compuesto	MEK1 (IC ₅₀ , μ M)	C26 (IC ₅₀ , μ M)	A375 (IC ₅₀ , μ M)	MIAPACA (IC ₅₀ , μ M)
(1)	0,0345	0,002	0,002	0,002
(2)	0,074	0,005	0,001	0,0045
(3)	0,0948	0,016	0,0014	0,0073
(4)	0,16	0,02	0,0855	0,049
(5)	0,098	0,073	0,0075	0,0425
(6)	0,038	0,113	0,0168	0,0753
(7)	2,67	5,4	0,274	2,12
(8)	0,133	0,0047	0,0016	0,0027
(9)	no sometido a prueba	no sometido a prueba	no sometido a prueba	no sometido a prueba
(10)	0,189	0,15	0,0215	0,074

3.3 Estudios de eficacia *in vivo* (modelos de xenoinjerto en ratones)

Se inyectaron ratones macho lampiños (*nu/nu*) por la ruta subcutánea por encima de la pata delantera derecha con un cierto número de células de líneas de células tumorales humanas tales como Colo-205, A375 o MiaPaCa2. Los tumores se midieron con calibradores una semana después de que se implantaron las células. La longitud (*l*) y la anchura (*w*) del tumor se midieron y el volumen del tumor se calculó con la ecuación $l*w^2/2$. Los animales se clasificaron en grupos de modo que cada grupo tenía un volumen de tumor medio de 150-200 mm³ y se iniciaron los tratamientos con compuestos (designado como el Día 0). El volumen del tumor y el peso corporal se midieron para cada animal en los Días 0, 4, 6, 8, 10, 12 y 14. El volumen del tumor y el porcentaje de peso corporal se analizaron por vía del Análisis de Varianza de Medidas Repetidas Bilateral (RM-ANOVA, por sus siglas en inglés) seguido por múltiples comparaciones en pares pos-hoc de Fisher de los promedios de los grupos de tratamiento. Los compuestos en esta realización fueron eficaces en estos modelos de tumores y dieron como resultado una inhibición del crecimiento del tumor dependiente de la dosis, inclusive la regresión del tumor o tumor. Por ejemplo, el compuesto (9) produjo 98,5% de inhibición de crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto Colo-205 cuando se administró diariamente en una dosis de 1,5 mg/kg por la ruta oral. El compuesto (8), en el mismo modelo, produjo 100,69% de inhibición de crecimiento del tumor (TGI, por sus siglas en inglés) cuando se administró a 50 µg/kg * día por la ruta oral y 115,33% de inhibición de crecimiento del tumor cuando se administró a 150 µg/kg/día. En el modelo MiaPaCa2, el compuesto (8) proporcionó 100,97% de TGI a 33 µg/kg/día y 110,74% de TGI a 50 µg/kg/día.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (II)



y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,

5 en donde:

R¹ es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, SH o Hal,

R² es hidrógeno, metoxi, etoxi, acetileno, ciano, SH o Hal,

R³, R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, SH o Hal, y

Hal es F, Cl, Br o I.

10 2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en el cual los radicales que no se especifican con mayor detalle tienen el significado indicado para la Fórmula (II) de conformidad con la reivindicación 1, pero en el cual

en la Subfórmula IA

R¹ es Hal, metilo o etilo,

R² es hidrógeno, Hal, metoxi o acetileno,

15 R³ es hidrógeno o Hal,

R⁴ es hidrógeno o Hal,

Hal es F, Cl, Br o I,

en la Subfórmula IB

R¹ es Hal,

20 R² es hidrógeno o Hal,

R³ es hidrógeno o Hal,

R⁴ es hidrógeno o Hal,

Hal es F, Cl, Br o I,

en la Subfórmula IC

25 R¹ es F, Cl, metilo o etilo,

R² es hidrógeno, I, Br, metoxi o acetileno,

R³ es hidrógeno o Hal,

R^4 es hidrógeno o Hal,

Hal es F, Cl, Br o I,

en la Subfórmula ID

R^1 es F, Cl, metilo o etilo,

5 R^2 es hidrógeno, I, Br, metoxi o acetileno,

R^3 es hidrógeno o F,

R^4 es hidrógeno o Cl,

en la Subfórmula IE

R^1 es F o Cl,

10 R^2 es I o Br,

R^3 es hidrógeno o F,

R^4 es hidrógeno o Cl,

en la Subfórmula IF

R^1 es F o Cl,

15 R^2 es I o Br,

R^3 es hidrógeno o F,

R^4 es hidrógeno o Cl,

en la Subfórmula IG

R^1 es F o Cl,

20 R^2 es I o Br,

R^3 es hidrógeno,

R^4 es hidrógeno,

y en la Subfórmula IH

R^1 es F,

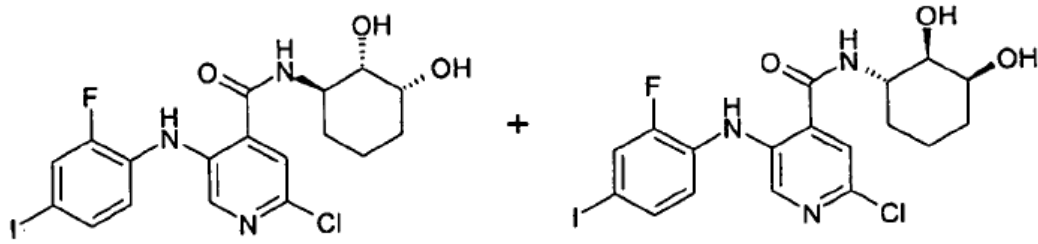
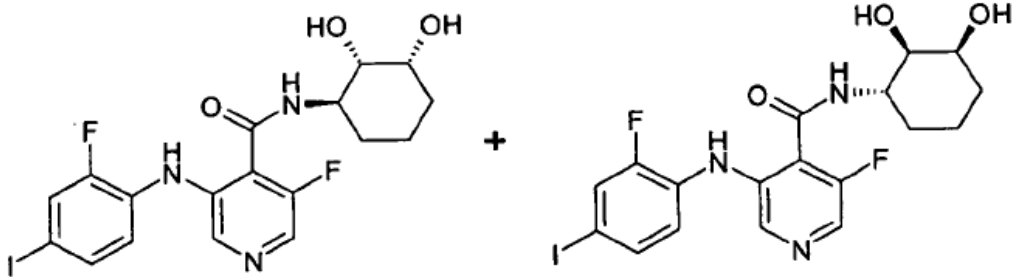
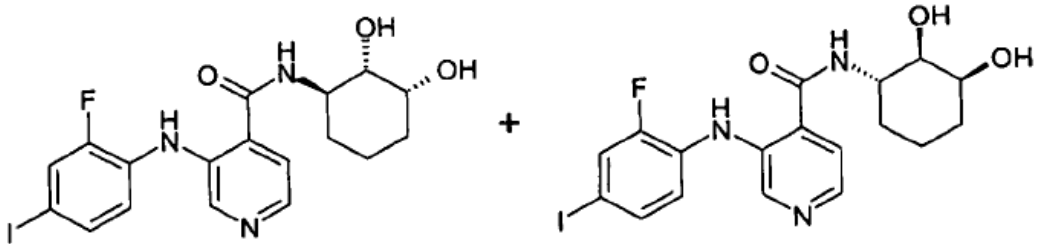
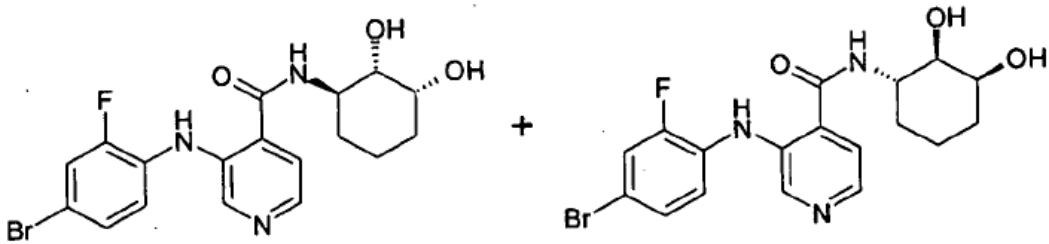
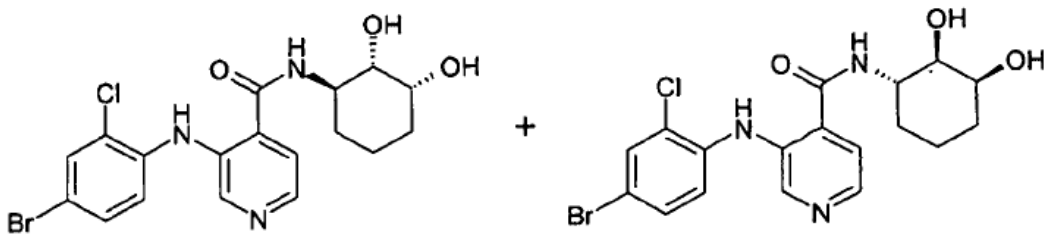
25 R^2 es I,

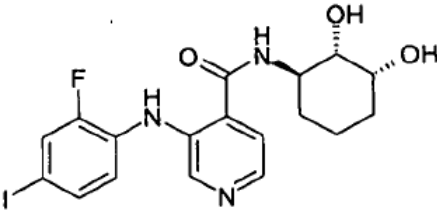
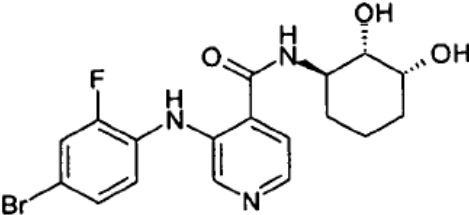
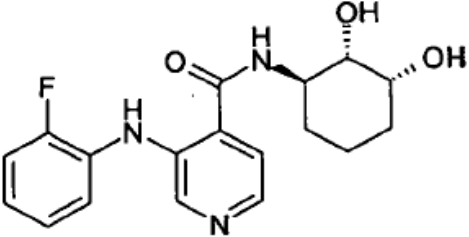
R^3 es hidrógeno o F,

R^4 es hidrógeno o Cl,

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en el cual el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(1)	
(2)	
(3)	
(5)	
(6)	

(8)	
(9)	
(10)	

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

5 5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como un medicamento.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de MEK así como también enfermedades moduladas por la cascada de MEK en mamíferos.

10 7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de conformidad con la reivindicación 6, en el cual la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer, inflamación, pancreatitis o enfermedad renal, dolor, hiperplasia benigna de la piel, reestenosis, próstata, enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis de tumores, enfermedades de la piel seleccionadas de psoriasis, eczema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética,
15 retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma y sarcoma de Kaposi.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de conformidad con la reivindicación 7, en el cual la enfermedad es cáncer.

20 9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de conformidad con la reivindicación 8, en el cual el cáncer es cáncer de cerebro, pulmones, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mamario, cabeza, cuello, renal, de riñones, ovárico, prostático, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o tiroideo, melanoma, leucemia mielógena, mieloma múltiple, leucemia mielógena

crónica o leucemia de células mieloides.

10. Un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con una o más de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y

5 una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.