

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 794**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.10.2014 PCT/US2014/059197**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2015 WO15051341**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2014 E 14850964 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 3052096**

54 Título: **Inhibidores de ERK y métodos de uso**

30 Prioridad:

03.10.2013 US 201361886552 P

01.08.2014 US 201462032446 P

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

23.04.2018

73 Titular/es:

**KURA ONCOLOGY, INC. (100.0%)
3033 Science Park Road, Suite 220
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**LI, LIANSHENG;
WU, TAO;
FENG, JUN;
REN, PINGDA y
LIU, YI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 664 794 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

Inhibidores de ERK y métodos de uso

5 **Antecedentes de la invención**

Las quinasas ERK son serina/treonina quinasas que median las rutas de transducción de señal intracelular implicadas en el crecimiento, progreso y metástasis tumoral. ERK está implicada en la ruta de Ras/Raf/MEK/ERK, que desempeña un papel principal en la regulación de procesos celulares mediante la transmisión de señales extracelulares desde tirosina quinasas receptoras de la superficie celular unidas a ligando (RTK) tales como ErbB (por ejemplo, EGFR, Her-2, etc.), VEGF, PDGF, y tirosina quinasas receptoras de FGF. La activación de una RTK desencadena una serie de sucesos de fosforilación, que comienzan con la activación de Ras, seguido del reclutamiento y la activación de Raf. Raf activada fosforila a continuación MAP quinasa quinasa (MEK) 1/2, que a continuación fosforila ERK 1/2. La fosforilación de ERK mediante MEK se produce en Y204 y T202 para ERK1 e Y185 y T183 para ERK2 (Ahn et ál., *Methods in Enzymology* 2001, 332, 417-431). ERK fosforilada se dimeriza y se transloca a y se acumula en el núcleo (Khokhlatchev et ál., *Cell* 1998, 93, 605-615). En el núcleo, ERK está implicada en diversas funciones celulares importantes, que incluyen, pero no se limitan a, transporte nuclear, transducción de señal, reparación del ADN, montaje y translocación del nucleosoma, y procesamiento y traducción del ARNm (Ahn et ál., *Molecular Cell* 2000, 6, 1343-1354). ERK2 fosforila una multitud de proteínas reguladoras, incluyendo las proteínas quinasas Rsk90 y MAPKAP2 ((Bjorbaek et ál., 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848; Rouse et ál., 1994, *Cell* 78, 1027), y factores de transcripción tales como ATF2, Elk-1, c-Fos, y c-Myc (Raigneaud et ál., 1996, *Mol. Cell Biol.* 16, 1247; Chen et ál., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90, 10952; Oliver et ál., 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 210, 162). En general, el tratamiento de células con factores de crecimiento conduce a la activación de ERK1 y ERK2 que da como resultado proliferación y, en algunos casos, diferenciación (Lewis et ál., *Adv. Cancer Res.* 1998, 74, 49-139).

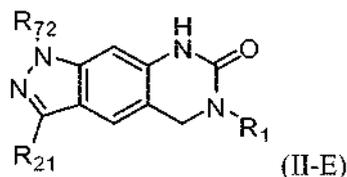
Numerosos estudios ha mostrado que las mutaciones y/o la sobreexpresión genéticas de proteína quinasas en la ruta de Ras/Raf/MEK/ERK conducen a proliferación celular descontrolada y formación tumoral en enfermedades proliferativas tales como cáncer. Por ejemplo, algunos cánceres contienen mutaciones que dan como resultado la activación continua de esta ruta debido a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden conducir a defectos en la desactivación del complejo de Ras unido a GTP activado, dando como resultado de nuevo la activación de la ruta de quinasa MAP. Las rutas oncogénicas mutadas de Ras se encuentran en un 50 % de los cánceres de colon y >90 % de los cánceres pancreáticos así como en numerosos tipos distintos de cánceres (Kohl et ál., *Science* 1993, 260, 1834-1837). Recientemente, se han identificado mutaciones de bRaf en más melanomas malignos (60 %), cánceres de tiroides (mayor del 40 %) y cánceres colorrectales. Estas mutaciones en bRaf dan como resultado una cascada de quinasas Ras/Raf/MEK/ERK constitutivamente activa. Los estudios de muestras y líneas celulares de tumores primarios también han mostrado constitución o sobreactivación de la ruta de quinasas Ras/Raf/MEK/ERK en cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovario y riñón (Hoshino, R. et ál., *Oncogene* 1999, 18, 813-822). Además, se ha mostrado que ERK2 desempeña un papel en el control de crecimiento negativo de células de cáncer de mama (Frey y Mulder, 1997, *Cancer Res.* 57, 628) y se ha informado la hiperexpresión de ERK2 en cáncer de mama humano (Sivaraman et ál., 1997, *J Clin. Invest.* 99, 1478). ERK2 activada también se ha visto implicada en la proliferación de células de músculo liso de las vías aéreas estimuladas con endotelina, lo que sugiere un papel de esta quinasa en el asma (Whelchel et ál., 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 589). El documento de Patente WO2008/156739 desvela derivados heterocíclicos como inhibidores de ERK.

En vista de la multitud de proteínas de señalización en dirección 5' (por ejemplo, Ras, Raf) y en dirección 3' (por ejemplo, ATF2, c-Fos, c-Myc) en la ruta de Raf/Ras/MEK/ERK que se han visto implicadas en una gran diversidad de trastornos, que incluyen, pero no se limitan a, cáncer, ERK ha surgido como una diana principal para el desarrollo farmacológico.

50 **Sumario de la invención**

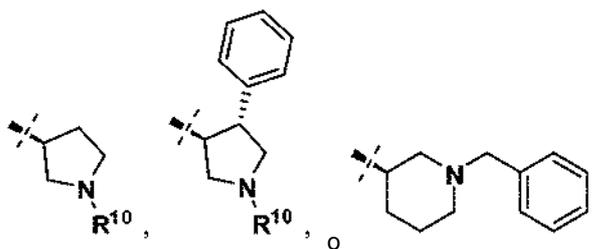
De ese modo, existe una considerable necesidad de inhibidores de ERK, composiciones farmacéuticas que comprenden tal inhibidor de ERK, y los usos de tales inhibidores de ERK para el tratamiento y/o el diagnóstico de una diversidad de enfermedades. La presente invención aborda esta necesidad y también proporciona ventajas relacionadas.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II-E:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

5 R_1 es



10 cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{10} o R_{11} independientes;
 R_{21} es hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹, -NR³¹R³², -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -C(=O)NR³¹, -NO₂, -CN, -
 15 S(O)₀₋₂R³¹, -SO₂NR³¹R³², -NR³¹C(=O)R³², -NR³¹C(=O)OR³², -NR³¹C(=O)NR³²R³³, -NR³¹S(O)₀₋₂R³², -C(=S)OR³¹, -
 C(=O)SR³¹, -NR³¹C(=NR³²)NR³²R³³, -NR³¹C(=NR³²)OR³³, -NR³¹C(=NR³²)SR³³, -OC(=O)OR³³, -OC(=O)NR³¹R³², -
 OC(=O)SR³¹, -SC(=O)SR³¹, -P(O)OR³¹OR³², -SC(=O)NR³¹R³², -L-alquilo C₁₋₁₀, -L-alquenilo C₂₋₁₀, -L-alquinilo C₂₋
 20 10, -L-heteroalquilo C₁₋₁₀, -L-arilo C₃₋₁₀, -L-hetarilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-alquil C₁₋₁₀-
 arilo C₃₋₁₀, -L-alquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-alquil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-alquil C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-alquenil
 C₂₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-alquenil C₂₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-alquenil C₂₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-alquenil C₂₋₁₀-heterociclilo C₁₋
 10, -L-alquinil C₂₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-alquinil C₂₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-alquinil C₂₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-alquinil C₂₋₁₀-
 heterociclilo C₁₋₁₀, -L-alcoxi C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-alcoxi C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-alcoxi C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-alcoxi
 C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-heteroalquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-heteroalquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-heteroalquil C₁₋₁₀-
 20 cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heteroalquil C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-alquenilo C₂₋₁₀, -L-
 aril C₃₋₁₀-alquinilo C₂₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-
 hetaril C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, -L-hetaril C₁₋₁₀-alquenilo C₂₋₁₀, -L-hetaril C₁₋₁₀-alquinilo C₂₋₁₀, -L-hetaril C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -
 L-hetaril C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-hetaril C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋
 10-alquenilo C₂₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋₁₀-alquinilo C₂₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-
 25 -L-cicloalquil C₃₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-heterocicliil C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, -L-heterocicliil C₁₋₁₀-alquenilo C₂₋₁₀, -L-
 heterocicliil C₁₋₁₀-alquinilo C₂₋₁₀, -L-heterocicliil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-heterocicliil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, o -L-heterocicliil
 C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{12}
 independientes;

30 L es un enlace, -O-, -N(R³¹)-, -S(O)₀₋₂-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)N(R³¹)-, -N(R³¹)C(=O)-, -
 NR³¹C(=O)O-, -NR³¹C(=O)NR³²-, -NR³¹S(O)₀₋₂-, -S(O)₀₋₂N(R³¹)-, -C(=S)O-, -C(=O)S-, -NR³¹C(=NR³²)NR³²-, -
 NR³¹C(=NR³²)O-, -NR³¹C(=NR³²)S-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NR³¹-, -OC(=O)S-, -SC(=O)S-, -P(O)OR³¹O- o -
 SC(=O)NR³¹-;

35 R_{72} es hidrógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo C₂₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -
 cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, -OH, -CF₃, -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -C(=O)NR³¹, -S(O)₀₋₂R³¹, -C(=S)OR³¹, -
 C(=O)SR³¹;

R_{10} es -alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo C₂₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo
 C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_{11} independientes;

40 R_{11} y R_{12} son independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo C₂₋₁₀, -
 heteroalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹, -
 NR³¹R³², -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -C(=O)NR³¹, -NO₂, -CN, -S(O)₀₋₂R³¹, -SO₂NR³¹R³², -NR³¹C(=O)R³², -
 NR³¹C(=O)OR³², -NR³¹C(=O)NR³²R³³, -NR³¹S(O)₀₋₂R³², -C(=S)OR³¹, -C(=O)SR³¹, -NR³¹C(=NR³²)NR³²R³³, -
 NR³¹C(=NR³²)OR³³, -NR³¹C(=NR³²)SR³³, -OC(=O)OR³³, -OC(=O)NR³¹R³², -OC(=O)SR³¹, -SC(=O)SR³¹, -
 P(O)OR³¹OR³², o -SC(=O)NR³¹R³²;

45 cada uno de R_{31} , R_{32} y R_{33} es independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo
 C₂₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, o R_{31} junto con R_{32}
 forman un anillo heterocíclico. En algunas realizaciones de la Fórmula II-E, R_{21} se selecciona entre el grupo que
 consiste en -L-heteroalquilo C₁₋₁₀, -L-arilo C₃₋₁₀, -L-hetarilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, y -L-heterociclilo C₁₋₁₀, cada
 uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{12} independientes; y en la que L es
 un enlace. En algunas realizaciones, R_{21} es -L-hetarilo C₁₋₁₀ sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
 50 R_{12} independientes; y en la que L es un enlace. En algunas realizaciones, el hetarilo C₁₋₁₀ de R_{21} comprende uno

o más átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el hetarilo C₁₋₁₀ de R₂₁ se selecciona entre el grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y piridazinilo. En algunas realizaciones, el hetarilo C₁₋₁₀ de R₂₁ está sin sustituir. En otras realizaciones, el hetarilo C₁₋₁₀ o R₂₁ está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R₁₂ independientes. En algunas realizaciones, cada sustituyente R₁₂ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo C₂₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, -OH, -CF₃, -OCF₃ y -OR³¹, en la que cada R³¹ es independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₁₀. En otras realizaciones, cada sustituyente R₁₂ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -Me, -Et, -*i*-Pr, -*n*-Pr, OH, -OMe, -OEt y -OPr.

10 En algunas realizaciones de la Fórmula II-E, R₇₂ es H.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II-E para su uso en inhibir la actividad de una proteína quinasa presente en una célula. En algunas realizaciones, la proteína quinasa es ERK.

15 En algunas realizaciones, el compuesto inhibe ERK con un valor de CI₅₀ de menos de aproximadamente 1000 nM. En otras realizaciones, el compuesto inhibe ERK con un valor de CI₅₀ de menos de aproximadamente 100 nM. En otras realizaciones, el compuesto inhibe ERK con un valor de CI₅₀ de menos de aproximadamente 10 nM.

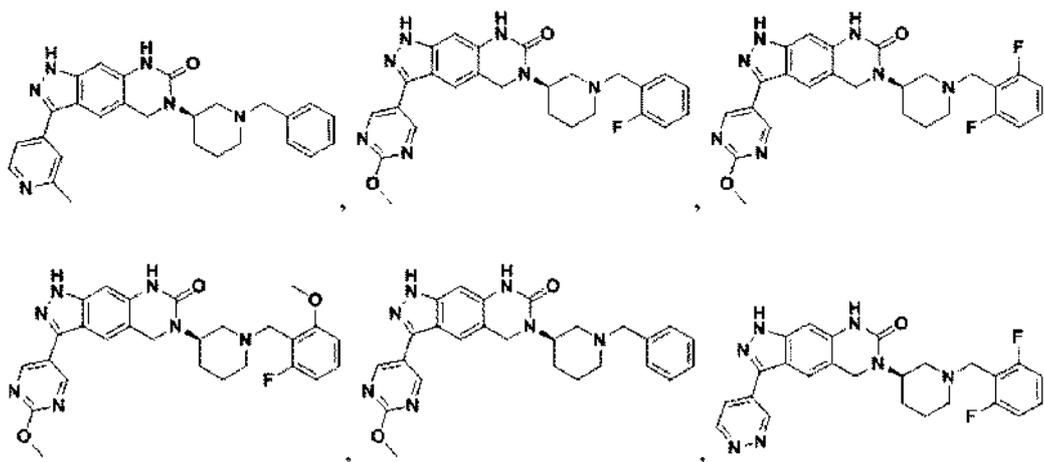
20 En algunas realizaciones, la etapa de puesta en contacto tiene lugar *in vitro*. En otras realizaciones, la etapa de puesta en contacto tiene lugar *in vivo*.

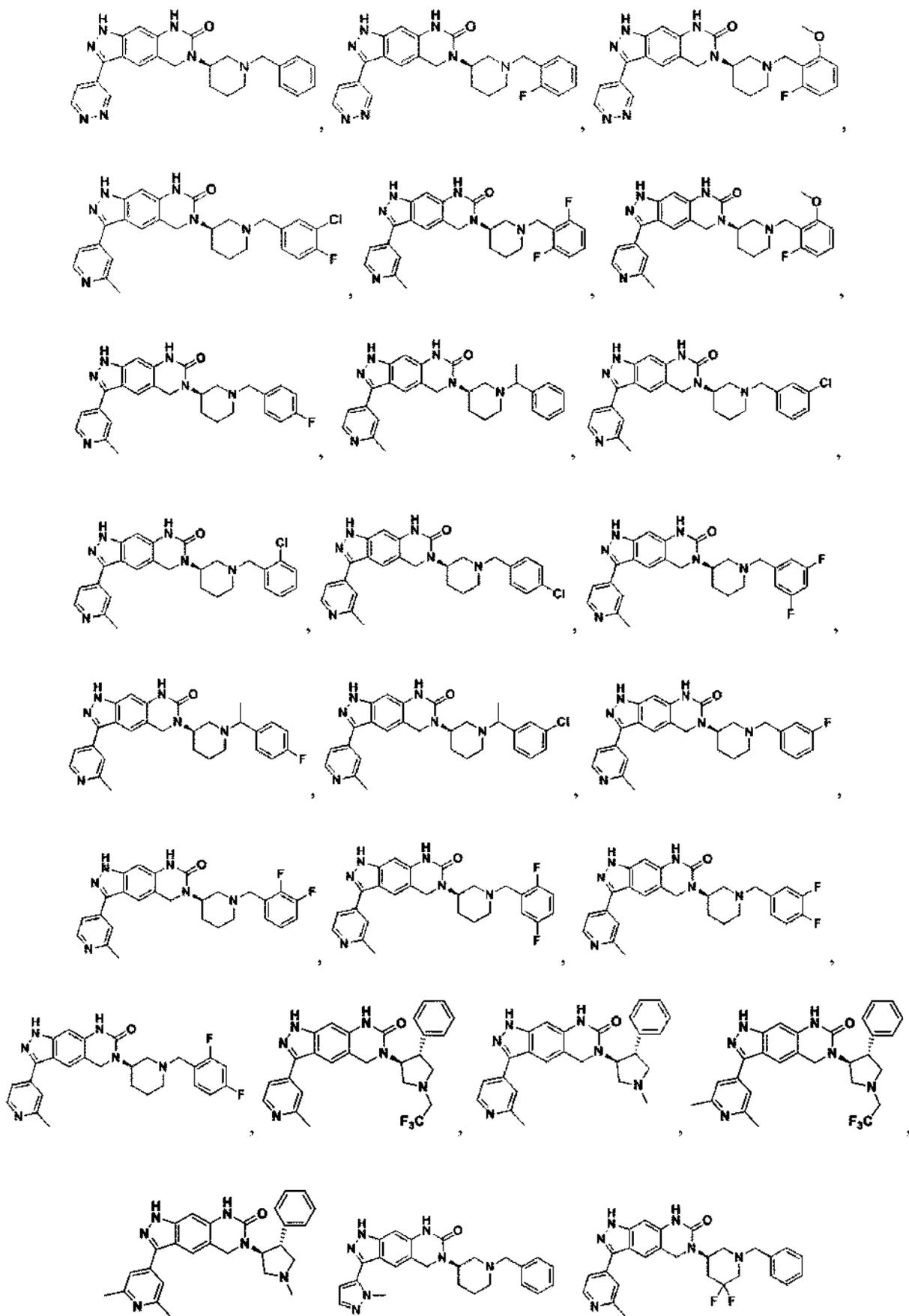
En aún otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II-E para su uso en el tratamiento de cáncer.

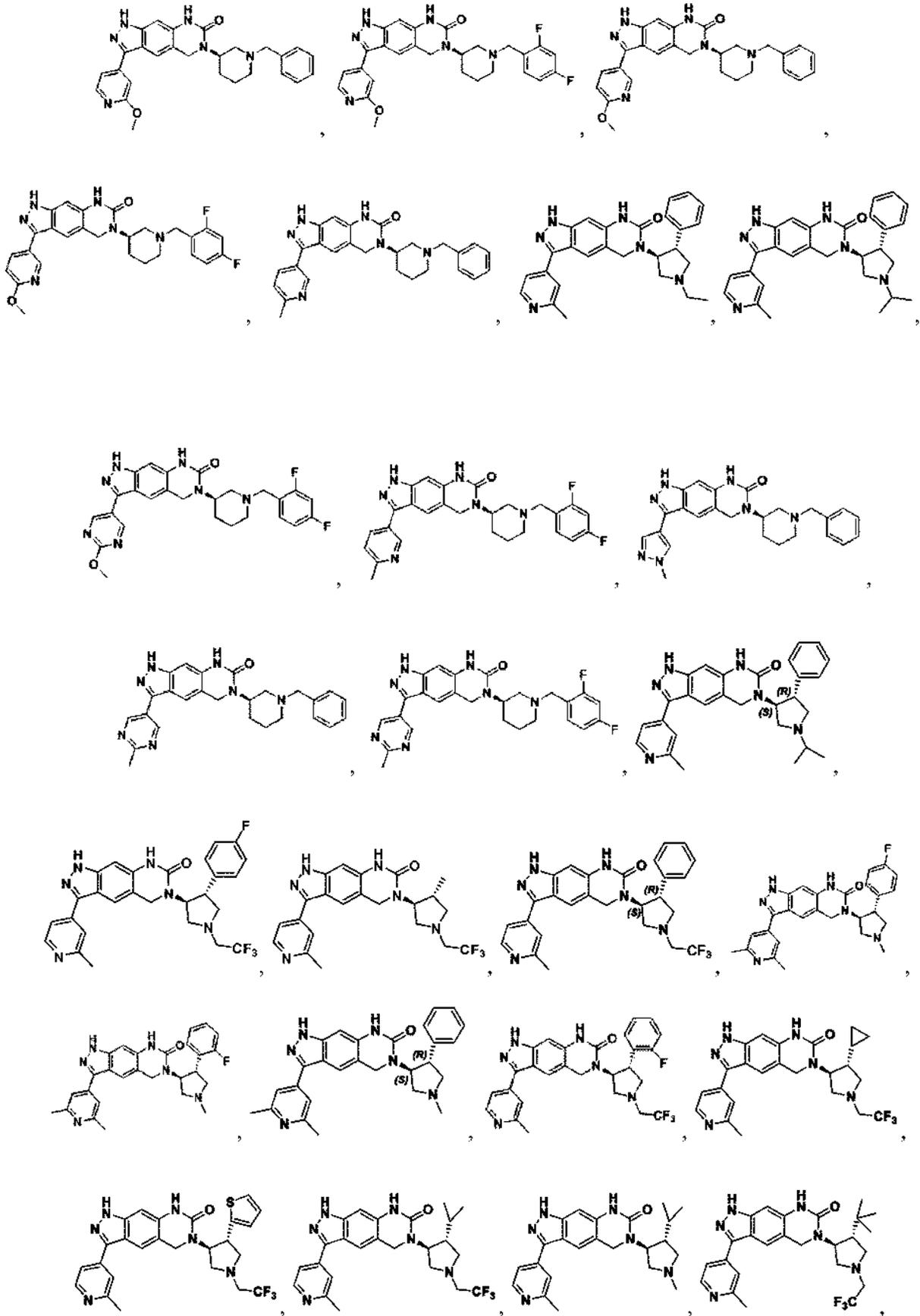
25 En algunas realizaciones, el trastorno es cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de tiroides, seminomas, melanoma, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer de riñón, síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielógena aguda (AML), y cáncer colorrectal. En otras realizaciones, el cáncer es melanoma o cáncer colorrectal.

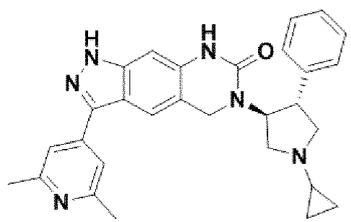
30 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto que se desvela en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el compuesto está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, la composición se formula en una dosificación oral. En algunas realizaciones, la composición se formula en forma de un comprimido o una cápsula.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II-E es un compuesto seleccionado entre:









Los aspectos y las ventajas adicionales de la presente divulgación se llegarán a entender con mayor facilidad por parte de los expertos en esta materia a partir de la siguiente descripción detallada, en la que se muestran y se describen únicamente realizaciones ilustrativas de la presente divulgación. Como resultará evidente, la presente divulgación es capaz de otras y diferentes realizaciones, y sus diversos detalles son capaces de modificaciones en diversos aspectos obvios, todos sin apartarse de la divulgación. Por lo tanto, se ha de considerar que las figuras y la descripción son de naturaleza ilustrativa, y no restrictiva.

10 Breve descripción de las figuras

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

la Figura 1 muestra los datos biológicos de los ensayos de inhibición de quinasa ERK, p90RSK ELISA, y proliferación celular para los compuestos proporcionados por la invención, en la que se usan los siguientes símbolos: + (mayor de 1000 nM), ++ (de 250 nM a 1000 nM), +++ (de 50 nM a 250 nM), y ++++ (menos de 50 nM).

Descripción detallada de la invención

Aunque se han mostrado y descrito realizaciones preferentes de la presente invención en el presente documento, será evidente para los expertos en la materia que tales realizaciones se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. En este momento, se podrán ocurrir numerosas variaciones, cambios, y sustituciones a los expertos en la materia sin apartarse de la invención. Se ha de entender que se pueden emplear diversas alternativas a las realizaciones de la invención que se describen en el presente documento en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes queden cubiertos por las mismas.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente el experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, las formas en singular "un", "uno", "una", "el", y "la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto lo dicte claramente de otro modo.

La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que se describe en el presente documento que es suficiente para efectuar la aplicación pretendida que incluye, pero no se limita a, tratamiento de una enfermedad, como se define posteriormente. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación pretendida (in vitro o in vivo), o el sujeto y la patología que se trata, por ejemplo, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la patología, la forma de administración y similar, que se puede determinar fácilmente por parte del experto habitual en la materia. La expresión también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en células diana, por ejemplo reducción de la adhesión plaquetaria y/o migración celular. La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares seleccionados, el régimen de dosificación que se sigue, si se administra en combinación con otros compuestos, la programación de la administración, el tejido al que se administra, y el sistema de suministro físico en el que se transporta.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar", o "paliar" o "mejorar" se usan de forma intercambiable. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se pretende indicar la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se trata. Además, un beneficio terapéutico se consigue con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente de un modo tal que se observe una mejoría en el sujeto, a pesar de que el sujeto pueda estar aún afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un sujeto con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un sujeto que presenta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque aún no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

Un "efecto terapéutico", como se usa la expresión en el presente documento, incluye un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se ha descrito anteriormente. Un efecto profiláctico incluye el retraso o la eliminación de la aparición de una enfermedad o afección, el retraso o la eliminación del inicio de los síntomas de una enfermedad o afección, la ralentización, detención, o inversión del progreso de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de los mismos.

La expresión "administración conjunta", "administrado en combinación con", y sus equivalentes gramaticales, como se usan en el presente documento, incluyen la administración de dos o más agentes a un animal de un modo tal que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el sujeto al mismo tiempo. La administración conjunta incluye administración simultánea en condiciones distintas, administración en diferentes momentos de composiciones distintas, o administración en una composición en la que están presentes ambos agentes.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que se obtienen a partir de una diversidad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, únicamente a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares, cuando la molécula contiene una funcionalidad ácida; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato (metanosulfonato), etanosulfonato, acetato, maleato, oxalato, fosfato, y similares. En un compuesto con más de un resto básico, se puede convertir más de uno de los restos básicos en la forma de sal, que incluyen, pero no se limitan a, bis o tris sal. Alternativamente, un compuesto que tiene más de un resto básico puede formar una sal en solo uno de los restos básicos.

Los términos "antagonista" e "inhibidor" se usan de forma intercambiable, y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína diana, ya sea por inhibición de la actividad o la expresión de la proteína diana. Por lo tanto, los términos "antagonista" e "inhibidores" se definen en el contexto del papel biológico de la proteína diana. Aunque los antagonistas preferentes en el presente documento interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína diana por interacción con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que es miembro la proteína diana también se incluyen específicamente dentro de esta definición. Una actividad biológica preferente inhibida por un antagonista está asociada al desarrollo, crecimiento, o extensión de un tumor.

El término "agonista", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de iniciar o mejorar una función biológica de una proteína diana, ya sea por inhibición de la actividad o la expresión de la proteína diana. Por lo tanto, el término "agonista" se define en el contexto del papel biológico del polipéptido diana. Aunque los agonistas preferentes en el presente documento interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inician o mejoran una actividad biológica del polipéptido diana por interacción con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que es miembro el polipéptido diana también se incluyen específicamente dentro de esta definición.

Como se usa en el presente documento, "agente" o "agente biológicamente activo" se refiere a un compuesto u otro resto biológico, farmacéutico, o químico. Algunos ejemplos no limitantes incluyen una molécula orgánica o inorgánica sencilla o compleja, un péptido, una proteína, un oligonucleótido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un derivado de vitamina, un carbohidrato, una toxina, o un compuesto quimioterapéutico. Se pueden sintetizar diversos compuestos, por ejemplo, moléculas pequeñas y oligómeros (por ejemplo, oligopéptidos y oligonucleótidos), y compuestos orgánicos sintéticos basándose en diversas estructuras principales. Además, diversas fuentes naturales pueden proporcionar compuestos para análisis sistemático, tales como extractos de plantas o animales, y similares.

La expresión "compuesto aislado" o "agente aislado" se refiere a un compuesto u otro resto biológico, farmacéutico, o químico que se aísla hasta una pureza de más de un 90 %.

"Transducción de señales" es un proceso durante el que se transmiten señales estimuladoras o inhibitoras en y dentro de una célula para producir una respuesta intracelular. Un modulador de una ruta de transducción de señales se refiere a un compuesto que modula la actividad de una o más proteínas celulares trazadas en la misma ruta de transducción de señales. Un modulador puede aumentar (agonista) o suprimir (antagonista) la actividad de una molécula de señalización.

Un "agente anticancerígeno", "agente antitumoral" o "agente quimioterapéutico" se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de una afección neoplásica. Una clase de agentes anticancerígenos comprende agentes quimioterapéuticos. "Quimioterapia" significa la administración de uno o más fármacos y/o otros agentes quimioterapéuticos a un paciente con cáncer mediante diversos métodos, que incluyen intravenoso, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutáneo, transdérmico, bucal, o inhalación o en forma de un supositorio.

La expresión "proliferación celular" se refiere a un fenómeno mediante el que cambia el número de células como resultado de la división. Este término también incluye el crecimiento celular mediante el que cambia la morfología de la célula (por ejemplo, aumento de tamaño) consistente con una señal proliferativa.

La expresión "inhibición selectiva" o "inhibir selectivamente" se refiere a un agente biológicamente activo y se refiere a la capacidad del agente para reducir preferentemente una actividad de señalización diana en comparación con una actividad de señalización fuera de la diana, mediante la interacción directa o indirecta con la diana.

5 "Actividad de ERK1 y/o ERK2" se aplica a un agente biológicamente activo y se refiere a la capacidad del agente para modular la transducción de señales mediada por ERK1 y/o ERK2. Por ejemplo, la modulación de la actividad de ERK1 y/o ERK2 se evidencia mediante la alteración en la emisión de señales desde la ruta de Ras/Raf/MEK/ERK.

10 "Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo un ser humano. Los métodos que se describen en el presente documento pueden ser útiles tanto para aplicaciones terapéuticas humanas como para aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

15 "Terapia de radiación" significa exponer a un sujeto, usando métodos y composiciones de rutina conocidos por el practicante, a emisores de radiación tales como radionúclidos (por ejemplo, radionúclidos de actinio y torio), emisores de radiación de transferencia de energía lineal baja (LET) (es decir, emisores beta), emisores de electrones de conversión (por ejemplo, estroncio-89 y samario-153-EDTMP), o radiación de alta energía, que incluye, sin limitación, rayos X, rayos gamma y neutrones.

20 "Profármaco" pretende indicar un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en un compuesto biológicamente activo que se describe en el presente documento. De ese modo, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto, pero convertirse *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto de profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad
25 tisular o liberación retrasada en un organismo de un mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pág. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam). Se proporciona una discusión de profármacos en Higuchi, T., et ál., "Prodrugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente, que libera el compuesto activo *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe en el presente documento, se pueden preparar por modificación de los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de una forma tal que las modificaciones se escindan, ya sea por manipulación de rutina o *in vivo*, en el compuesto activo precursor. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto
35 mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, un grupo amino libre o un grupo mercapto libre, respectivamente. Algunos ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amino en el compuesto activo y similares.

40 La expresión "*in vivo*" se refiere a un suceso que tiene lugar en el cuerpo de un sujeto.

La expresión "*in vitro*" se refiere a un suceso que tiene lugar fuera del cuerpo de un sujeto. Por ejemplo, un ensayo *in vitro* incluye cualquier ensayo realizado fuera de un sujeto de ensayo. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos basados en células en los que se emplean células vivas o muertas. Los ensayos *in vitro* también incluyen un ensayo
45 exento de células en el que no se emplea ninguna célula intacta.

A menos que se indique de otro modo, las conexiones de los restos de nombre de compuesto están en el resto indicado más a la izquierda. Es decir, el nombre de sustituyente se inicia con un resto de conexión, continúa con cualquier resto de conexión, y finaliza con un resto terminal. Por ejemplo, "-L-alquilo C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀" tiene un
50 grupo terminal -cicloalquilo C₃₋₁₀ unido a un resto de conexión -alquilo C₁₋₁₀ que está unido a un elemento L, que se conecta a la especie química que porta el sustituyente.

A menos que se indique de otro modo, las estructuras que se representan en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno con deuterio o tritio, o el reemplazo de carbono con carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C, están dentro del alcance de la presente invención.
55

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o carbono-14 (¹⁴C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, tanto si son reactivas como si no, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.
60

65 Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" o la expresión "heteroátomo de anillo" pretenden incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P), y silicio (Si).

El término "heteroarilo" o, alternativamente, "heteroaromático", "hetarilo", "heteroar" o "hetar" se refiere a un radical aromático con uno a dieciséis átomos de carbono (por ejemplo, -heteroarilo C₁₋₁₆) que puede incluir uno o más heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico. Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como "C₁₋₁₀" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "-hetarilo C₁₋₁₀" significa que el grupo heteroarilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. Un resto "heteroaromático que contiene N" o "heteroarilo que contiene N" se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos de cadena principal del anillo es un átomo de nitrógeno. El grupo heteroarilo policíclico puede estar condensado o no condensado. El heteroátomo o heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si estuvieran presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de anillo. Algunos ejemplos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzoxazolilo, benzopirano, benzopirano, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzofurazano, benzotiazolilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d] pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-SH-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furazanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxirano, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirano, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiapirano, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pridinilo, y tiofenilo (es decir tienilo). Un resto heteroarilo está sin sustituir o sustituido.

El término "cicloalquilo" se refiere a una estructura de anillos saturada o parcialmente insaturada con tres a diez átomos de carbono (es decir, -cicloalquilo C₃₋₁₀). Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como "C₃₋₁₀" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "-cicloalquilo C₃₋₁₀" significa que el grupo cicloalquilo puede consistir en 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de anillo). Un resto cicloalquilo está sin sustituir o sustituido.

El término "heterociclilo", "hetciclilo", o "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3, 4, 5, o 6 miembros que contiene uno, dos, o tres heteroátomos, preferentemente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre; o a un sistema de anillos bicíclico que contiene hasta 10 átomos incluyendo al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno, y azufre en el que el anillo que contiene el heteroátomo está saturado. Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como "C₁₋₁₀" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "-heterociclilo C₁₋₁₀" significa que el grupo heterociclilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. Algunos ejemplos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-pirano, tetrahidropirano, tiolano, morfolinilo, piperazinilo, dioxolano, dioxano, indolinilo, y cromano. Un resto heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido.

La expresión "-alquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀" se refiere a un grupo arilo, que contiene de 3 a 10 carbonos, unido a un grupo alquilo de unión, de cadena ramificada o lineal y que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, 1-feniletilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

La expresión "-alquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo hetarilo, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, unido a un grupo alquilo de unión, de cadena ramificada o lineal y que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, 2-pirimidiniletilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

La expresión "-alquil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀" se refiere a un grupo cicloalquilo, que contiene de 3 a 10 carbonos, unido a un grupo alquilo de unión, de cadena ramificada o lineal y que contiene de 1 a 10 átomos de carbono tal como, por ejemplo, 2-ciclopropiletilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

La expresión "-alquil C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo heterociclilo, que contiene de 1 a 10 carbonos, unido a un grupo alquilo de unión, de cadena ramificada o lineal y que contiene de 1 a 10 átomos de carbono tal como, por ejemplo, 4-piperidinilet-1-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

La expresión "-alquencil C₂₋₁₀-arilo C₃₋₁₀" se refiere a un grupo arilo, que contiene de 3 a 10 carbonos, unido a un grupo alquencil de unión, de cadena ramificada o lineal y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, 1-fenilvinilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

5 La expresión "-alquencil C₂₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo hetarilo, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, unido a un grupo alquencil de unión, de cadena ramificada o lineal y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, 2-pirimidinilvinilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

10 La expresión "-alquencil C₂₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀" se refiere a un grupo cicloalquilo, que contiene de 3 a 10 carbonos, unido a un grupo alquencil de unión, de cadena ramificada o lineal y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono tal como, por ejemplo, 2-ciclopropilvinilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

15 La expresión "-alquencil C₂₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo heterociclilo, que contiene de 1 a 10 carbonos, unido a un grupo alquencil de unión, de cadena ramificada o lineal y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono tal como, por ejemplo, 4-piperidiniletén-1-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

20 La expresión "-alquencil C₂₋₁₀-arilo C₃₋₁₀" se refiere a un grupo arilo, que contiene de 3 a 10 carbonos, unido a un grupo alquencil de unión, de cadena ramificada o lineal y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, 1-feniletinilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

25 La expresión "-alquencil C₂₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo hetarilo, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, unido a un grupo alquencil de unión, de cadena ramificada o lineal y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, 2-pirimidiniletinilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

La expresión "-alquencil C₂₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀" se refiere a un grupo cicloalquilo, que contiene de 3 a 10 carbonos, unido a un grupo alquencil de unión, de cadena ramificada o lineal y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono tal como, por ejemplo, 2-ciclopropiletinilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

30 La expresión "-alquencil C₂₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo heterociclilo, que contiene de 1 a 10 carbonos, unido a un grupo alquencil de unión, de cadena ramificada o lineal y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono tal como, por ejemplo, 4-piperidetin-1-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

35 La expresión "-heteroalquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀" se refiere a un grupo arilo, que contiene de 3 a 10 carbonos, unido a un grupo heteroalquilo de unión, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y al menos un heteroátomo, tal como, por ejemplo, 1-feniletioxiétilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

40 La expresión "-heteroalquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo hetarilo, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, unido a un grupo heteroalquilo de unión, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y al menos 1 heteroátomo, tal como, por ejemplo, 2-pirimidiniletioxiétilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

45 La expresión "-heteroalquil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀" se refiere a un grupo cicloalquilo, que contiene de 3 a 10 carbonos, unido a un grupo heteroalquilo de unión, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y al menos un heteroátomo, tal como, por ejemplo, 2-ciclopropiletioxiétilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

50 La expresión "-heteroalquil C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo heterociclilo, que contiene de 1 a 10 carbonos, unido a un grupo heteroalquilo de unión, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y al menos un heteroátomo, tal como, por ejemplo, 4-piperidiniletioxiétil-1-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

55 La expresión "-alcoxi C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀" se refiere a un grupo arilo, que contiene de 3 a 10 carbonos, unido a un átomo de oxígeno de unión que además está conectado a un grupo alquilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, 1-fenoxietilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

60 La expresión "-alcoxi C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo hetarilo, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, unido a un átomo de oxígeno de unión que además está conectado a un grupo alquilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, 2-pirimidoxietilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

65 La expresión "-alcoxi C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀" se refiere a un grupo cicloalquilo, que contiene de 3 a 10 carbonos, unido a un átomo de oxígeno de unión que además está conectado a un grupo alquilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 1 a 10 átomos de carbono tal como, por ejemplo, 2-ciclopropoxietilo, y similares. Cada parte del

resto está sin sustituir o sustituida.

5 La expresión "-alcoxi C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo heterociclilo, que contiene de 1 a 10 carbonos, unido a un átomo de oxígeno de unión que además está conectado a un grupo alquilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 1 a 10 átomos de carbono tal como, por ejemplo, 4-piperidoxiet-1-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

10 La expresión "-aril C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo alquilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, unido a un grupo arilo de unión, que contiene de 3 a 10 carbonos, tal como, por ejemplo, 4-etilfenilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

15 La expresión "-aril C₃₋₁₀-alquenilo C₂₋₁₀" se refiere a un grupo alquenilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, unido a un grupo arilo de unión, que contiene de 3 a 10 carbonos, tal como, por ejemplo, 4-etenilfenilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

La expresión "-aril C₃₋₁₀-alquinilo C₂₋₁₀" se refiere a un grupo alquinilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, unido a un grupo arilo de unión, que contiene de 3 a 10 carbonos, tal como, por ejemplo, 4-etinilfenilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

20 La expresión "-aril C₃₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo hetarilo, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, unido a un grupo arilo de unión, que contiene de 3 a 10 carbonos, tal como, por ejemplo, 4-pirimidinilfen-4-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

25 La expresión "-aril C₃₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀" se refiere a un grupo cicloalquilo, que contiene de 3 a 10 carbonos, unido a un grupo arilo de unión, que contiene de 3 a 10 carbonos, tal como, por ejemplo, 4-ciclopropilfenilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

30 La expresión "-aril C₃₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo heterociclilo, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, unido a un grupo arilo de unión, que contiene de 3 a 10 carbonos, tal como, por ejemplo, 4-piperidinilfen-4-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

35 La expresión "-hetaril C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo alquilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, unido a un grupo hetarilo de unión, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, tal como, por ejemplo, 4-etilpirimidin-2-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

40 La expresión "-hetaril C₁₋₁₀-alquenilo C₂₋₁₀" se refiere a un grupo alquenilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, unido a un grupo hetarilo de unión, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, tal como, por ejemplo, 4-etenilpirimidin-2-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

45 La expresión "-hetaril C₁₋₁₀-alquinilo C₂₋₁₀" se refiere a un grupo alquinilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, unido a un grupo hetarilo de unión, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, tal como, por ejemplo, 4-etinilpirimidin-2-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

50 La expresión "-hetaril C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀" se refiere a un grupo arilo, que contiene de 1 a 10 carbonos, unido a un grupo hetarilo de unión, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, tal como, por ejemplo, 4-fenilpirimidin-2-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

La expresión "-hetaril C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀" se refiere a un grupo cicloalquilo, que contiene de 3 a 10 carbonos, unido a un grupo hetarilo de unión, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, tal como, por ejemplo, 4-ciclopropilpirimidin-2-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

55 La expresión "-hetaril C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo heterociclilo, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, unido a un grupo hetarilo de unión, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, tal como, por ejemplo, 4-piperidinilpirimidin-2-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

60 La expresión "-cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo alquilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, unido a un grupo cicloalquilo de unión, que contiene de 3 a 10 carbonos, tal como, por ejemplo, 2-etilciclopentilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

65 La expresión "-cicloalquil C₃₋₁₀-alquenilo C₂₋₁₀" se refiere a un grupo alquenilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, unido a un grupo cicloalquilo de unión, que contiene de 3 a 10 carbonos, tal como, por ejemplo, 2-etenilciclopentilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

La expresión "-cicloalquil C₃₋₁₀-alquinilo C₂₋₁₀" se refiere a un grupo alquinilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, unido a un grupo cicloalquilo de unión, que contiene de 3 a 10 carbonos, tal como, por ejemplo, 2-etinilciclopentilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

5 La expresión "-cicloalquil C₃₋₁₀-arilo C₃₋₁₀" se refiere a un grupo arilo, que contiene de 3 a 10 carbonos, unido a un grupo cicloalquilo de unión, que contiene de 3 a 10 carbonos, tal como, por ejemplo, 2-fenilciclopentilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

10 La expresión "-cicloalquil C₃₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo hetarilo, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, unido a un grupo cicloalquilo de unión, que contiene de 3 a 10 carbonos, tal como, por ejemplo, 4-pirimidinilciclopent-2-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

15 La expresión "-cicloalquil C₃₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo heterociclilo, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, unido a un grupo cicloalquilo de unión, que contiene de 3 a 10 carbonos, tal como, por ejemplo, 4-piperidinilciclopent-2-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

20 La expresión "-heterociclil C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo alquilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, unido a un grupo heterociclilo de unión, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, tal como, por ejemplo, 4-etilpiperidin-2-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

25 La expresión "-heterociclil C₁₋₁₀-alquenilo C₂₋₁₀" se refiere a un grupo alquenilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, unido a un grupo heterociclilo de unión, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, tal como, por ejemplo, 4-etenilpiperidin-2-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

30 La expresión "-heterociclil C₁₋₁₀-alquinilo C₂₋₁₀" se refiere a un grupo alquinilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, unido a un grupo heterociclilo de unión, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, tal como, por ejemplo, 4-etinilpiperidin-2-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

35 La expresión "-heterociclil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀" se refiere a un grupo arilo, que contiene de 1 a 10 carbonos, unido a un grupo heterociclilo de unión, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, tal como, por ejemplo, 4-fenilpiperidin-2-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

40 La expresión "-heterociclil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo hetarilo, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, unido a un grupo heterociclilo de unión, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, tal como, por ejemplo, 4-pirimidinilpiperidin-2-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

La expresión "-heterociclil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀" se refiere a un grupo cicloalquilo, que contiene de 3 a 10 carbonos, unido a un grupo heterociclilo de unión, que contiene de 1 a 10 carbonos y al menos un heteroátomo, tal como, por ejemplo, 4-ciclopropilpiperidin-2-ilo, y similares. Cada parte del resto está sin sustituir o sustituida.

45 El término "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo, o yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos halo, por ejemplo clorometilo, 2-bromoetilo, 3-yodopropilo, trifluorometilo, perfluoropropilo, 8-clorononilo, y similares. Un resto haloalquilo puede estar sustituido adicionalmente o no sustituido adicionalmente.

50 El término "amina" o "amino" se refiere a un resto -NR'R", donde cada R es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -haloalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -heteroarilo C₁₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, o -alquil C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, a menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva. Cuando ambos R' y R" de un resto -NR'R" no son hidrógeno, R' y R" se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6, o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R" pretende incluir, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: -alquilo C₁₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo C₂₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, halo, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -SiMe₃, -OR', -SR', -OC(O)-R', -N(R')₂, -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)N(R')₂, -C(O)N(R')₂, -N(R')C(O)OR', -N(R')C(O)R', -N(R')C(O)N(R')₂, -N(R')C(NR')N(R')₂, -N(R')S(O)_tR' (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR' (donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R')₂ (donde t es 1 o 2), o PO₃(R')₂, donde cada R' es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, haloalquilo, -arilo C₁₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -heteroarilo C₁₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, o -alquil C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀.

El término "amida" o "amido" se refiere a un resto químico con la fórmula $-C(O)N(R')_2$ o $-NHC(O)R'$, donde R' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, haloalquilo, -arilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀ (unido a través de un carbono de anillo), -alquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀ (unido a través de un carbono de anillo), o -alquil C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀. En algunas realizaciones, una amida es un radical C₁₋₄, que incluye el carbonilo de la amida en el número total de átomos de carbono del radical. El R'₂ de $-N(R')_2$ de la amida se puede tomar opcionalmente junto con el nitrógeno al que está unido para formar un anillo de 4, 5, 6, o 7 miembros. A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo amido está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de los sustituyentes que se describen en el presente documento para alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo. Una amida puede ser un aminoácido o una molécula de péptido unida a un compuesto de Fórmula II o III, formando de ese modo un profármaco. Cualquier cadena lateral amina, hidroxil, o carboxilo de los compuestos que se describen en el presente documento puede estar amidada. Los procedimientos y los grupos específicos para preparar tales amidas se conocen por los expertos en la materia y se pueden encontrar fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., 1999.

El término "acilo" o "carbonilo" se refiere a la estructura $-C(=O)-R$, en la que R es hidrógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, haloalquilo, -arilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀ (unido a través de un carbono de anillo), -alquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀ (unido a través de un carbono de anillo), o -alquil C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀. A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, el grupo R de un resto acilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: -alquilo C₁₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -alqueno C₂₋₁₀, -alquino C₂₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, halo, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -SiMe₃, -OR', -SR', -OC(O)-R', -N(R')₂, -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)N(R')₂, -C(O)N(R')₂, -N(R')C(O)OR', -N(R')C(O)R', -N(R')C(O)N(R')₂, -N(R')C(NR')N(R')₂, -N(R')S(O)_tR' (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR' (donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R')₂ (donde t es 1 o 2), o PO₃(R')₂, donde cada R es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, haloalquilo, -arilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -heteroarilo C₁₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, o -alquil C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀.

El término "carboxilo" o "carboxi" se refiere a la estructura $-C(=O)-OR$, en la que R es hidrógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, haloalquilo, -arilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀ (unido a través de un carbono de anillo), -alquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀ (unido a través de un carbono de anillo), o -alquil C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀. A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, el grupo R de un resto carboxilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: -alquilo C₁₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -alqueno C₂₋₁₀, -alquino C₂₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, halo, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -SiMe₃, -OR', -SR', -OC(O)-R', -N(R')₂, -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)N(R')₂, -C(O)N(R')₂, -N(R')C(O)OR', -N(R')C(O)R', -N(R')C(O)N(R')₂, -N(R')C(NR')N(R')₂, -N(R')S(O)_tR' (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR' (donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R')₂ (donde t es 1 o 2), o PO₃(R')₂, donde cada R es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, haloalquilo, -arilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -heteroarilo C₁₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, o -alquil C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno que está unido mediante un doble enlace a un átomo de carbono. El experto en la materia entiende que un "oxo" requiere un segundo enlace desde el átomo al que está unido el oxo. Por lo tanto, se entiende que oxo no se puede sustituir en un anillo de arilo o heteroarilo, a menos que forme parte del sistema aromático como tautómero.

Como se usa en el presente documento, 0-2 en el contexto de $-S(O)_{(0-2)}$ son números enteros de 0, 1, y 2.

El término "sulfonamidilo" o "sulfonamido" se refiere a la estructura $-S(=O)_2-NR'R'$, donde cada R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -heteroarilo C₁₋₁₀ (unido a través de un carbono de anillo) y -C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀ (unido a través de un carbono de anillo). Los grupos R' en $-NR'R'$ del radical $-S(=O)_2-NR'R'$ se pueden tomar junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4, 5, 6, o 7 miembros. A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, el grupo R' de un resto sulfonamido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: -alquilo C₁₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -alqueno C₂₋₁₀, -alquino C₂₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, halo, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -SiMe₃, -OR', -SR', -OC(O)-R', -N(R')₂, -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)N(R')₂, -C(O)N(R')₂, -N(R')C(O)OR', -N(R')C(O)R', -N(R')C(O)N(R')₂, -N(R')C(NR')N(R')₂, -N(R')S(O)_tR' (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR' (donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R')₂ (donde t es 1 o 2), o PO₃(R')₂, donde cada R' es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, haloalquilo, -arilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -heteroarilo C₁₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, o -alquil C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀.

Los compuestos descritos pueden contener uno o más centros asimétricos y de ese modo pueden dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. La presente invención incluye la totalidad de tales posibles diastereómeros así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos básicamente puros, todos los posibles isómeros

geométricos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, también se incluyen las mezclas de estereoisómeros así como los estereoisómeros específicos aislados. Durante el curso de los procedimientos de síntesis que se usan para preparar tales compuestos, o en el uso de procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la materia, los productos de tales procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

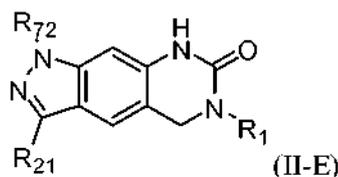
La presente invención incluye todos los modos de rotámeros y estados conformacionalmente restringidos de un compuesto de la invención.

10 A. Fórmulas genéricas y descripción detallada

A menos que se indique de otro modo, las estructuras que se representan en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención.

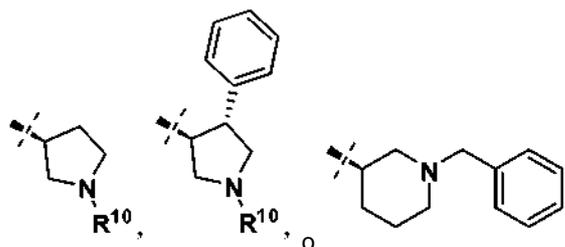
Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radioactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, tanto si son radiactivas como si no, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula II-E.



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

30 R_1 es



35 cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{10} o R_{11} independientes;
 R_{21} es hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹, -NR³¹R³², -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -C(=O)NR³¹, -NO₂, -CN, -S(O)₀₋₂R³¹, -SO₂NR³¹R³², -NR³¹C(=O)R³², -NR³¹C(=O)OR³², -NR³¹C(=O)NR³²R³³, -NR³¹S(O)₀₋₂R³², -C(=S)OR³¹, -C(=O)SR³¹, -NR³¹C(=NR³²)NR³²R³³, -NR³¹C(=NR³²)OR³³, -NR³¹C(=NR³²)SR³³, -OC(=O)OR³³, -OC(=O)NR³¹R³², -OC(=O)SR³¹, -SC(=O)SR³¹, -P(O)OR³¹OR³², -SC(=O)NR³¹R³², -L-alquilo C₁₋₁₀, -L-alqueno C₂₋₁₀, -L-alquino C₂₋₁₀, -L-heteroalquilo C₁₋₁₀, -L-arilo C₃₋₁₀, -L-hetarilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-alquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-alquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-alquil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-alquil C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-alqueno C₂₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-alqueno C₂₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-alqueno C₂₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-alqueno C₂₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-alquino C₂₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-alquino C₂₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-alquino C₂₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-alquino C₂₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-alcoxi C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-alcoxi C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-alcoxi C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-alcoxi C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-heteroalquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-heteroalquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-heteroalquil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heteroalquil C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-alqueno C₂₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-alquino C₂₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-hetaril C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, -L-hetaril C₁₋₁₀-alqueno C₂₋₁₀, -L-hetaril C₁₋₁₀-alquino C₂₋₁₀, -L-hetaril C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-hetaril C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-hetaril C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋₁₀-alqueno C₂₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋₁₀-alquino C₂₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-heterocicil C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, -L-heterocicil C₁₋₁₀-alqueno C₂₋₁₀, -L-

heterociclil C₁₋₁₀-alquinilo C₂₋₁₀, -L-heterociclil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-heterociclil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, o -L-heterociclil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes;

L es un enlace, -O-, -N(R³¹)-, -S(O)₀₋₂-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)N(R³¹)-, N(R³¹)C(=O)-, -NR³¹C(=O)O-, -NR³¹C(=O)NR³²-, -NR³¹S(O)₀₋₂-, -S(O)₀₋₂N(R³¹)-, -C(=S)O-, -C(=O)S-, -NR³¹C(=NR³²)NR³²-, -NR³¹C(=NR³²)O-, -NR³¹C(=NR³²)S-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NR³¹-, -OC(=O)S-, -SC(=O)S-, -P(O)OR³¹O- o -SC(=O)NR³¹-;

R₇₂ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo C₂₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, -OH, -CF₃, -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -C(=O)NR³¹, -S(O)₀₋₂R³¹, -C(=S)OR³¹, o -C(=O)SR³¹;

R₁₀ es -alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo C₂₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, o -heterociclilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R₁₁ independientes;

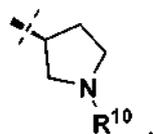
R₁₁ y R₁₂ son independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo C₂₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹, -NR³¹R³², -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -C(=O)NR³¹, -NO₂, -CN, -S(O)₀₋₂R³¹, -SO₂NR³¹R³², -NR³¹C(=O)R³², -NR³¹C(=O)OR³², -NR³¹C(=O)NR³²R³³, -NR³¹S(O)₀₋₂R³², -C(=S)OR³¹, -C(=O)SR³¹, -NR³¹C(=NR³²)NR³²R³³, -NR³¹C(=NR³²)OR³³, -NR³¹C(=NR³²)SR³³, -OC(=O)OR³³, -OC(=O)NR³¹R³², -OC(=O)SR³¹, -SC(=O)SR³¹, -P(O)OR³¹OR³² o -SC(=O)NR³¹NR³²;

cada uno de R³¹, R³², y R³³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo C₂₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, o -heterociclilo C₁₋₁₀, o junto con R³² forman un anillo heterocíclico.

En algunas realizaciones de la Fórmula II-E, R₂₁ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹, -NR³¹R³², -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -C(=O)NR³¹, -NO₂, -CN, -S(O)₀₋₂R³¹, -NR³¹C(=O)R³², -L-alquilo C₁₋₁₀, -L-alquenilo C₂₋₁₀, -L-alquinilo C₂₋₁₀, -L-heteroalquilo C₁₋₁₀, -L-arilo C₃₋₁₀, -L-hetarilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, o -L-heterociclilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes. En algunas realizaciones, R₂₁ es halógeno, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹, -NR³¹R³², -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -C(=O)NR³¹, -NO₂, -CN, -S(O)₀₋₂R³¹, -NR³¹C(=O)R³², -L-alquilo C₁₋₁₀, -L-arilo C₃₋₁₀, -L-hetarilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, o -L-heterociclilo C₁₋₁₀,

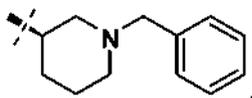
cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes. En algunas realizaciones, R₂₁ es halógeno, -OH, -CF₃, -OR³¹, -NR³¹R³², -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -C(=O)NR³¹, -NO₂, -CN, -L-alquilo C₁₋₁₀, -L-arilo C₃₋₁₀, -L-hetarilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, o -L-heterociclilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes. En algunas realizaciones, R₂₁ es halógeno, -CN, -L-alquilo C₁₋₁₀, -L-arilo C₃₋₁₀, -L-hetarilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, o -L-heterociclilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes.

En algunas realizaciones de la Fórmula II-E, R₂₁ es -L-hetarilo C₁₋₁₀ sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes; en la que el hetarilo C₁₋₁₀ de R₂₁ comprende uno o más átomos de nitrógeno; cada sustituyente R₁₂, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo C₂₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹; en la que cada R₃₁ es independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₁₀; L es un enlace; y R₁ es



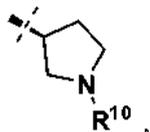
sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R₁₀ o R₁₁ independientes.

En algunas realizaciones de la Fórmula II-E, R₂₁ es -L-hetarilo C₁₋₁₀ sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes; en la que el hetarilo C₁₋₁₀ de R₂₁ comprende uno o más átomos de nitrógeno; cada sustituyente R₁₂, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo C₂₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹; en la que cada R₃₁ es independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₁₀; L es un enlace; y R₁ es



sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{10} o R_{11} independientes.

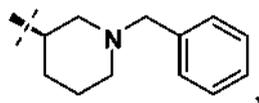
5 En algunas realizaciones de la Fórmula II-E, R_{21} es -L-hetarilo C_{1-10} sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{12} independientes; el hetarilo C_{1-10} de R_{21} se selecciona entre el grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y piridazinilo; cada sustituyente R_{12} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -Me, -Et, -*i*-Pr, -*n*-Pr, OH, -OMe, -OEt, -OPr; L es un enlace; y R_1 es



10

sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{10} o R_{11} independientes.

15 En algunas realizaciones de la Fórmula II-E, R_{21} es -L-hetarilo C_{1-10} sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{12} independientes; el hetarilo C_{1-10} de R_{21} se selecciona entre el grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y piridazinilo; cada sustituyente R_{12} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -Me, -Et, -*i*-Pr, -*n*-Pr, OH, -OMe, -OEt, -OPr; L es un enlace; y R_1 es



20

sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{10} o R_{11} independientes.

25 En algunas realizaciones de la Fórmula II-E, L es un enlace, -O-, -N(R^{31})-, -S(O)₀₋₂-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)N(R^{31})-, -N(R^{31})C(=O)-, -NR³¹C(=O)O-, -NR³¹C(=O)NR³²-, -NR³¹S(O)₀₋₂- o -S(O)₀₋₂N(R^{31})-. En algunas realizaciones, L es un enlace, -O-, -N(R^{31})-, -S(O)₀₋₂-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)N(R^{31})- o -N(R^{31})C(=O)-. En algunas realizaciones, L es un enlace, -N(R^{31})-, -C(=O)N(R^{31})- o -N(R^{31})C(=O)-. En algunas realizaciones, L es un enlace, -N(R^{31})- o -C(=O)N(R^{31})-.

30 En algunas realizaciones de la Fórmula II-E, R_{72} es hidrógeno, -alquilo C_{1-10} , -arilo C_{3-10} , -hetarilo C_{1-10} , -cicloalquilo C_{3-10} , -heterociclilo C_{1-10} , -OH, -CF₃, -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -C(=O)NR³¹, o -S(O)₀₋₂R³¹. En algunas realizaciones, R_{72} es independientemente hidrógeno, -alquilo C_{1-10} , -arilo C_{3-10} , -cicloalquilo C_{3-10} , -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -C(=O)NR³¹, o -S(O)₀₋₂R³¹. En algunas realizaciones, R_{72} es independientemente hidrógeno o -alquilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R_{72} es independientemente hidrógeno.

35 En algunas realizaciones de la Fórmula II-E, cada uno de R_{10} es independientemente -alquilo C_{1-10} , -alquenilo C_{2-10} , -alquinilo C_{2-10} , -heteroalquilo C_{1-10} , -arilo C_{3-10} , -hetarilo C_{1-10} , -cicloalquilo C_{3-10} , -heterociclilo C_{1-10} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_{11} independientes. En algunas realizaciones, cada uno de R_{10} es independientemente -alquilo C_{1-10} , -arilo C_{3-10} , -hetarilo C_{1-10} , -cicloalquilo C_{3-10} , o -heterociclilo C_{1-10} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_{11} independientes. En algunas realizaciones, cada uno de R_{10} es independientemente -alquilo C_{1-10} , -arilo C_{3-10} , -hetarilo C_{1-10} , o -heterociclilo C_{1-10} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_{11} independientes.

45 En algunas realizaciones de la Fórmula II-E, cada uno de R_{11} , R_{12} , y R_{13} es independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-10} , -arilo C_{3-10} , -cicloalquilo C_{3-10} , -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹, -NR³¹R³², -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -C(=O)NR³¹, -NO₂, -CN, -S(O)₀₋₂R³¹ o -NR³¹C(=O)R³². En algunas realizaciones, cada uno de R_{11} , R_{12} , y R_{13} es independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-10} , -OH, -CF₃, -OR³¹, -NR³¹R³², -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -C(=O)NR³¹, -NO₂, -CN, -S(O)₀₋₂R³¹ o -NR³¹C(=O)R³². En algunas realizaciones, cada uno de R_{11} , R_{12} , y R_{13} es independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-10} , -OH, -CF₃, -OR³¹, -NR³¹R³², -NO₂, -CN, o -S(O)₀₋₂R³¹. En algunas realizaciones, cada uno de R_{11} , R_{12} , y R_{13} es independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-10} , -OH o -CF₃.

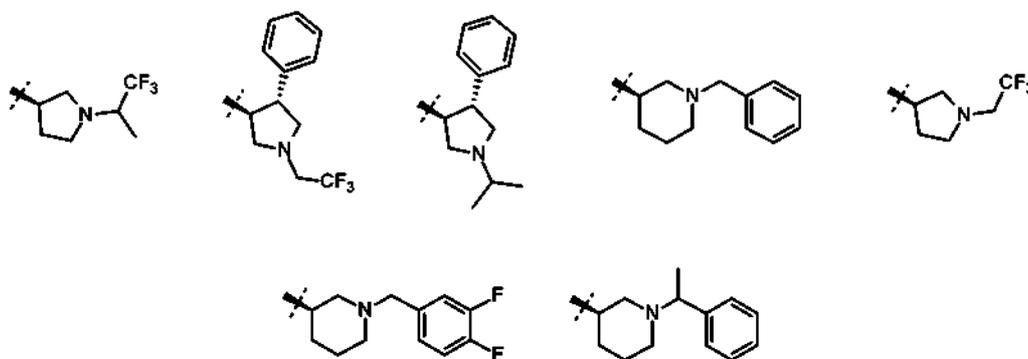
50 En algunas realizaciones de la Fórmula II-E, cada uno de R^{31} , R^{32} , y R^{33} es independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-10} , -alquenilo C_{2-10} , -alquinilo C_{2-10} , -heteroalquilo C_{1-10} , -arilo C_{3-10} , -hetarilo C_{1-10} , -cicloalquilo C_{3-10} , -heterociclilo C_{1-10} , o en la que R^{31} junto con R^{32} forman un anillo heterocíclico. En algunas realizaciones, cada uno de R^{31} , R^{32} , y R^{33} es independientemente hidrógeno, -alquilo C_{1-10} , -arilo C_{3-10} , o -cicloalquilo C_{3-10} , o en la que R^{31} junto con R^{32} forman un anillo heterocíclico. En algunas realizaciones, cada uno de R^{31} , R^{32} , y R^{33} es

55

independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₁₀, o en la que R³¹ junto con R³² forman un anillo heterocíclico. En algunas realizaciones, cada uno de R³¹, R³², y R³³ es independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₁₀.

En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R₁ es un sustituyente que se muestra a continuación:

5



En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R₂₁ es halógeno, que es F, Cl, Br o I. En algunas realizaciones, R₂₁ es -OH. En algunas realizaciones, R₂₁ es -CF₃. En algunas realizaciones, R₂₁ es -OCF₃. En algunas realizaciones, R₂₁ es -OR³¹. En algunas realizaciones, R₂₁ es -NR³¹R³². En algunas realizaciones, R₂₁ es -C(O)R³¹. En algunas realizaciones, R₂₁ es -CO₂R³¹. En algunas realizaciones, R₂₁ es -C(=O)NR³¹. En algunas realizaciones, R₂₁ es -NO₂. En algunas realizaciones, R₂₁ es -CN. En algunas realizaciones, R₂₁ es -S(O)₀₋₂R³¹. En algunas realizaciones, R₂₁ es -SO₂NR³¹R³². En algunas realizaciones, R₂₁ es -NR³¹C(=O)R³². En algunas realizaciones, R₂₁ es -NR³¹C(=O)OR³². En algunas realizaciones, R₂₁ es -NR³¹C(=O)NR³²R³³. En algunas realizaciones, R₂₁ es -NR³¹S(O)₀₋₂R³². En algunas realizaciones, R₂₁ es -C(=S)OR³¹. En algunas realizaciones, R₂₁ es -C(=O)SR³¹. En algunas realizaciones, R₂₁ es -NR³¹C(=NR³²)NR³²R³³. En algunas realizaciones, R₂₁ es -NR³¹C(=NR³²)OR³³. En algunas realizaciones, R₂₁ es -NR³¹C(=NR³²)SR³³. En algunas realizaciones, R₂₁ es -OC(=O)OR³³. En algunas realizaciones, R₂₁ es -OC(=O)NR³¹R³². En algunas realizaciones, R₂₁ es -OC(=O)SR³¹. En algunas realizaciones, R₂₁ es -SC(=O)SR³¹. En algunas realizaciones, R₂₁ es -P(O)OR³¹OR³². En algunas realizaciones, R₂₁ es -SC(=O)NR³¹R³².

En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R₂₁ es -L-alquilo C₁₋₁₀, que está sin sustituir. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-alquilo C₁₋₁₀, que está sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-alquilo C₁₋₁₀, que está sin sustituir y L es un enlace. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-alquilo C₁₋₁₀, que está sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes, donde L es un enlace.

En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula I (incluyendo I-A y I-B), Fórmula II (incluyendo II', II-A, II-B, II-C, II-D, II-E, II-F y II-G), Fórmula III (incluyendo III-A y III-B), Fórmula IV (incluyendo IV-A, IV-B, IV-C y IV-D) y Fórmula V (incluyendo V-A, V-B, V-C y V-D), R₂₁ es -L-alqueno C₂₋₁₀, que está sin sustituir. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-alqueno C₂₋₁₀, que está sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-alqueno C₂₋₁₀, que está sin sustituir y L es un enlace. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-alqueno C₂₋₁₀, que está sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes, donde L es un enlace.

En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R₂₁ es -L-alquino C₂₋₁₀, que está sin sustituir. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-alquino C₂₋₁₀, que está sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-alquino C₂₋₁₀, que está sin sustituir y L es un enlace. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-alquino C₂₋₁₀, que está sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes, donde L es un enlace.

En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R₂₁ es -L-heteroalquilo C₁₋₁₀, que está sin sustituir. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-heteroalquilo C₁₋₁₀, que está sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-heteroalquilo C₁₋₁₀, que está sin sustituir y L es un enlace. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-heteroalquilo C₁₋₁₀, que está sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes, donde L es un enlace.

En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R₂₁ es -L-arilo C₃₋₁₀, que está sin sustituir. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-arilo C₃₋₁₀, que está sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-arilo C₃₋₁₀, que está sin sustituir y L es un enlace. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-arilo C₃₋₁₀, que está sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes, donde L es un enlace.

En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R₂₁ es -L-hetarilo C₁₋₁₀, que está sin sustituir. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-hetarilo C₁₋₁₀, que está sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-hetarilo C₁₋₁₀, que está sin sustituir y L es un enlace. En algunas realizaciones, R₂₁ es -L-hetarilo C₁₋₁₀, que está sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes, donde L es un enlace.

o más sustituyentes R_{12} independientes, donde L es un enlace.

5 En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R_{21} es -L-heterociclil C_{1-10} -hetarilo C_{1-10} , que está sin sustituir. En algunas realizaciones, R_{21} es -L-heterociclil C_{1-10} -hetarilo C_{1-10} , que está sustituido con uno o más sustituyentes R_{12} independientes. En algunas realizaciones, R_{21} es -L-heterociclil C_{1-10} -hetarilo C_{1-10} , que está sin sustituir y L es un enlace. En algunas realizaciones, R_{21} es -L-heterociclil C_{1-10} -hetarilo C_{1-10} , que está sustituido con uno o más sustituyentes R_{12} independientes, donde L es un enlace.

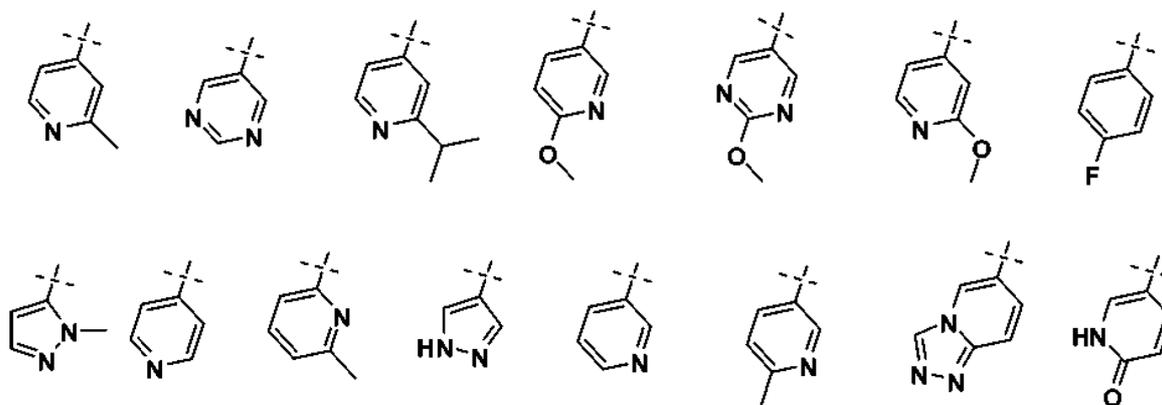
10 En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R_{21} es -L-heterociclil C_{1-10} -cicloalquilo C_{3-10} , que está sin sustituir. En algunas realizaciones, R_{21} es -L-heterociclil C_{1-10} -cicloalquilo C_{3-10} , que está sustituido con uno o más sustituyentes R_{12} independientes. En algunas realizaciones, R_{21} es -L-heterociclil C_{1-10} -cicloalquilo C_{3-10} , que está sin sustituir y L es un enlace. En algunas realizaciones, R_{21} es -L-heterociclil C_{1-10} -cicloalquilo C_{3-10} , que está sustituido con uno o más sustituyentes R_{12} independientes, donde L es un enlace.

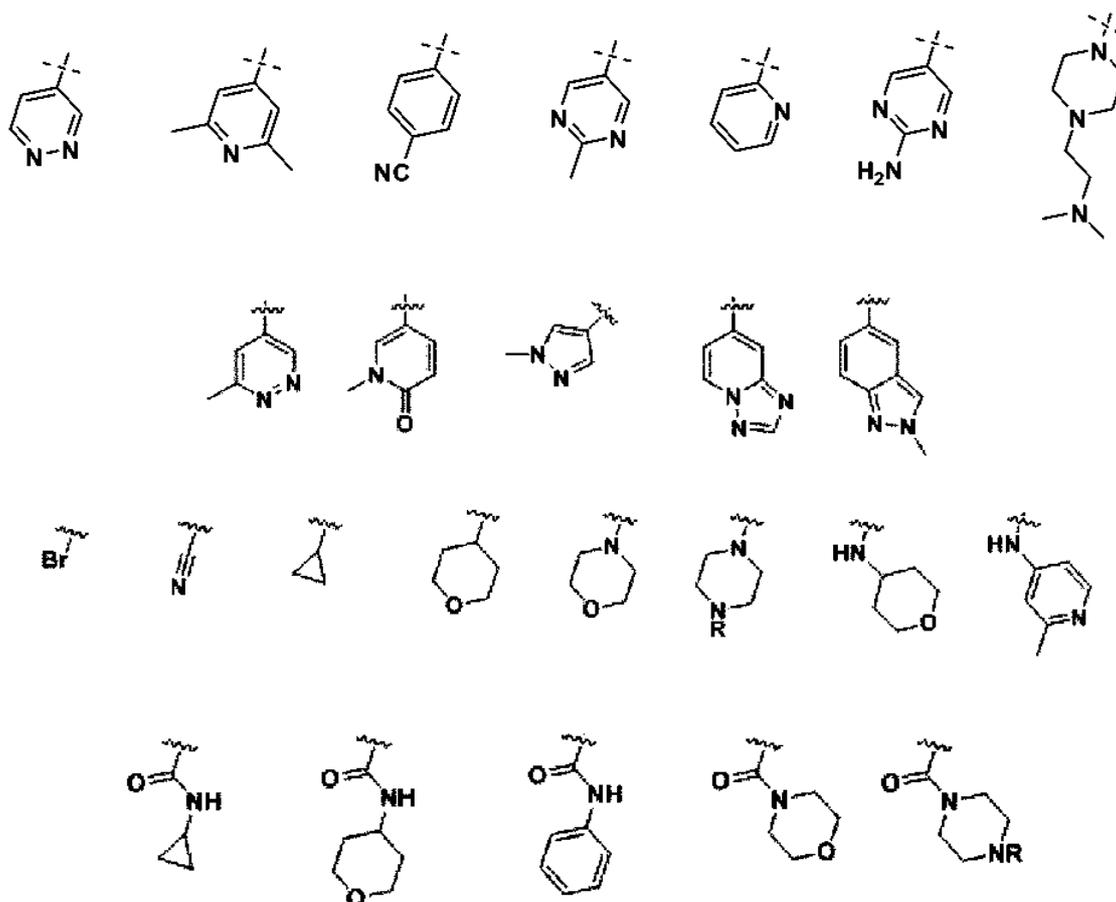
15 En algunas realizaciones de la Fórmula II-E, R_{21} se selecciona entre el grupo que consiste en -L-heteroalquilo C_{1-10} , -L-arilo C_{3-10} , -L-hetarilo C_{1-10} , -L-cicloalquilo C_{3-10} , y -L-heterociclilo C_{1-10} , cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{12} independientes; y L es un enlace. En algunas realizaciones, R_{21} es -L-hetarilo C_{1-10} sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{12} independientes; y L es un enlace. En algunas realizaciones, el hetarilo C_{1-10} de R_{21} comprende uno o más átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el hetarilo C_{1-10} de R_{21} se selecciona entre el grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y piridazinilo. En algunas realizaciones, el hetarilo C_{1-10} de R_{21} está sin sustituir. En otras realizaciones, el hetarilo C_{1-10} o R_{21} está sustituido con uno, dos o tres independientes R_{12} sustituyentes. En algunas realizaciones, cada sustituyente R_{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquilo C_{1-10} , -alqueno C_{2-10} , -alquinilo C_{2-10} , -heteroalquilo C_{1-10} , -arilo C_{3-10} , -hetarilo C_{1-10} , -cicloalquilo C_{3-10} , -heterociclilo C_{1-10} , -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹; en la que cada R³¹ es independientemente hidrógeno o -alquilo C_{1-10} . En otras realizaciones, cada sustituyente R_{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -Me, -Et, -*i*-Pr, -*n*-Pr, OH, -OMe, -OEt, -OPr.

20

25

30 En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R_{21} es un sustituyente que se muestra a continuación:





En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R_{72} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R_{72} es -alquilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R_{72} es -alqueno C_{2-10} . En algunas realizaciones, R_{72} es -alquino C_{2-10} . En algunas realizaciones, R_{72} es -heteroalquilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R_{72} es -arilo C_{3-10} . En algunas realizaciones, R_{72} es -heterarilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R_{72} es -cicloalquilo C_{3-10} . En algunas realizaciones, R_{72} es -heterociclilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R_{72} es -OH. En algunas realizaciones, R_{72} es -CF₃. En algunas realizaciones, R_{72} es -C(O)R³¹. En algunas realizaciones, R_{72} es -CO₂R³¹. En algunas realizaciones, R_{72} es -C(=O)NR³¹. En algunas realizaciones, R_{72} es -S(O)₀₋₂R³¹. En algunas realizaciones, R_{72} es -C(=S)OR³¹. En algunas realizaciones, R_{72} es -C(=O)SR³¹.

En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R_{10} es -alquilo C_{1-10} , que está sin sustituir. En algunas realizaciones, R_{10} es -alquilo C_{1-10} , que está sustituido con uno o más sustituyentes R_{11} independientes.

En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R_{10} es -alqueno C_{2-10} , que está sin sustituir. En algunas realizaciones, R_{10} es -alqueno C_{2-10} , que está sustituido con uno o más sustituyentes R_{11} independientes.

En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R_{10} es -alquino C_{2-10} , que está sin sustituir. En algunas realizaciones, R_{10} es -alquino C_{2-10} , que está sustituido con uno o más sustituyentes R_{11} independientes.

En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R_{10} es -heteroalquilo C_{1-10} , que está sin sustituir. En algunas realizaciones, R_{10} es -heteroalquilo C_{1-10} , que está sustituido con uno o más sustituyentes R_{11} independientes.

En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R_{10} es -arilo C_{3-10} , que está sin sustituir. En algunas realizaciones, R_{10} es -arilo C_{3-10} , que está sustituido con uno o más sustituyentes R_{11} independientes.

En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R_{10} es -heterarilo C_{1-10} , que está sin sustituir. En algunas realizaciones, R_{10} es -heterarilo C_{1-10} , que está sustituido con uno o más sustituyentes R_{11} independientes.

En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R_{10} es -cicloalquilo C_{3-10} , que está sin sustituir. En algunas realizaciones, R_{10} es -cicloalquilo C_{3-10} , que está sustituido con uno o más sustituyentes R_{11} independientes.

En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R_{10} es -heterociclilo C_{1-10} , que está sin sustituir. En algunas realizaciones, R_{10} es -heterociclilo C_{1-10} , que está sustituido con uno o más sustituyentes R_{11} independientes.

- 5 En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R_{11} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R_{11} es halógeno, que es F, Cl, Br, o I. En algunas realizaciones, R_{11} es -alquilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R_{11} es -alquenilo C_{2-10} . En algunas realizaciones, R_{11} es -alquínilo C_{2-10} . En algunas realizaciones, R_{11} es -heteroalquilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R_{11} es -arilo C_{3-10} . En algunas realizaciones, R_{11} es -hetarilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R_{11} es -cicloalquilo C_{3-10} . En algunas realizaciones, R_{11} es -heterociclilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R_{11} es -OH. En algunas realizaciones, R_{11} es $-CF_3$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-OCF_3$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-OR^{31}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-NR^{31}R^{32}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-C(O)R^{31}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-CO_2R^{31}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-C(=O)NR^{31}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-NO_2$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-CN$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-S(O)_{0-2}R^{31}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-SO_2NR^{31}R^{32}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-NR^{31}C(=O)R^{32}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-C(=S)OR^{31}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-C(=O)SR^{31}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}R^{33}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-OC(=O)OR^{33}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-OC(=O)SR^{31}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-SC(=O)SR^{31}$. En algunas realizaciones, R_{11} es $-P(O)OR^{31}OR^{32}$. En algunas realizaciones, R_{11} es o $-SC(=O)NR^{31}NR^{32}$.

- En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R_{12} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R_{12} es halógeno, que es F, Cl, Br, o I. En algunas realizaciones, R_{12} es -alquilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R_{12} es -alquenilo C_{2-10} . En algunas realizaciones, R_{12} es -alquínilo C_{2-10} . En algunas realizaciones, R_{12} es -heteroalquilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R_{12} es -arilo C_{3-10} . En algunas realizaciones, R_{12} es -hetarilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R_{12} es -cicloalquilo C_{3-10} . En algunas realizaciones, R_{12} es -heterociclilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R_{12} es -OH. En algunas realizaciones, R_{12} es $-CF_3$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-OCF_3$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-OR^{31}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-NR^{31}R^{32}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-C(O)R^{31}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-CO_2R^{31}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-C(=O)NR^{31}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-NO_2$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-CN$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-S(O)_{0-2}R^{31}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-SO_2NR^{31}R^{32}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-NR^{31}C(=O)R^{32}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-C(=S)OR^{31}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-C(=O)SR^{31}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{32}R^{33}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-OC(=O)OR^{33}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-OC(=O)SR^{31}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-SC(=O)SR^{31}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-P(O)OR^{31}OR^{32}$. En algunas realizaciones, R_{12} es $-SC(=O)NR^{31}NR^{32}$.

- En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R^{31} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{31} es halógeno, que es F, Cl, Br, o I. En algunas realizaciones, R^{31} es -alquilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R^{31} es -alquenilo C_{2-10} . En algunas realizaciones, R^{31} es -alquínilo C_{2-10} . En algunas realizaciones, R^{31} es -heteroalquilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R^{31} es -arilo C_{3-10} . En algunas realizaciones, R^{31} es -hetarilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R^{31} es -cicloalquilo C_{3-10} . En algunas realizaciones, R^{31} es -heterociclilo C_{1-10} .

- En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R^{32} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{32} es halógeno, que es F, Cl, Br, o I. En algunas realizaciones, R^{32} es -alquilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R^{32} es -alquenilo C_{2-10} . En algunas realizaciones, R^{32} es -alquínilo C_{2-10} . En algunas realizaciones, R^{32} es -heteroalquilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R^{32} es -arilo C_{3-10} . En algunas realizaciones, R^{32} es -hetarilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R^{32} es -cicloalquilo C_{3-10} . En algunas realizaciones, R^{32} es -heterociclilo C_{1-10} .

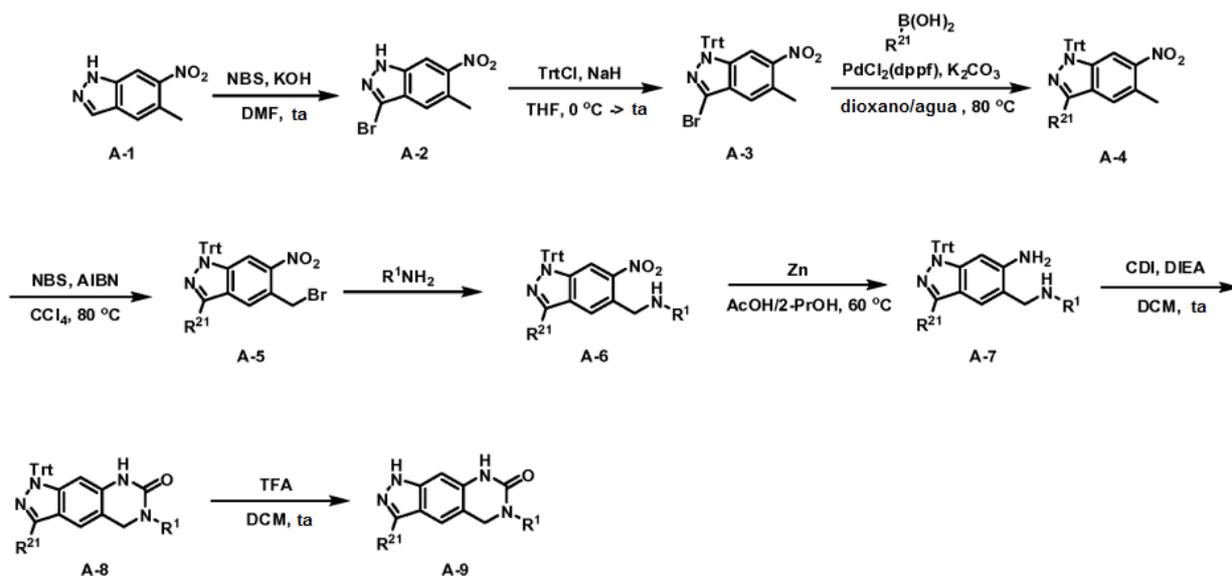
- En diversas realizaciones de los compuestos de Fórmula II-E, R^{33} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{33} es halógeno, que es F, Cl, Br, o I. En algunas realizaciones, R^{33} es -alquilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R^{33} es -alquenilo C_{2-10} . En algunas realizaciones, R^{33} es -alquínilo C_{2-10} . En algunas realizaciones, R^{33} es -heteroalquilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R^{33} es -arilo C_{3-10} . En algunas realizaciones, R^{33} es -hetarilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R^{33} es -cicloalquilo C_{3-10} . En algunas realizaciones, R^{33} es -heterociclilo C_{1-10} .

B. Esquemas de reacción

- Los compuestos que se desvelan en el presente documento se pueden preparar mediante las rutas que se describen a continuación. Los materiales que se usan en el presente documento están disponibles en el mercado o bien se preparan mediante métodos de síntesis conocidos generalmente en la técnica. Estos esquemas no se limitan a los compuestos enumerados o con cualquier sustituyente particular empleado para fines ilustrativos. La numeración no se corresponde necesariamente con la de las reivindicaciones u otras tablas.

En algunas realizaciones, los compuestos se sintetizan por acoplamiento de un resto R^{21} en un indazol N-protegido A-3 a través de una reacción de acoplamiento (por ejemplo, reacción de Suzuki) para producir un compuesto de Fórmula A-4. El compuesto intermedio A-4 se trata con un reactivo de N-bromosuccinimida (NBS) para instalar un grupo bromuro en la posición alílica como en A-5, que a continuación se hace reaccionar con un grupo amino para introducir el grupo R^1 y producir un compuesto de Fórmula A-6. La reducción del grupo nitro con un catalizador de cinc en condiciones ácidas produce el compuesto bis-amino heteroaromático A-7, que a continuación se condensa con carbonil diimidazol (CDI) para producir un compuesto tricíclico de Fórmula A-8. La desprotección de los grupos protectores en condiciones ácidas proporciona el compuesto A-9.

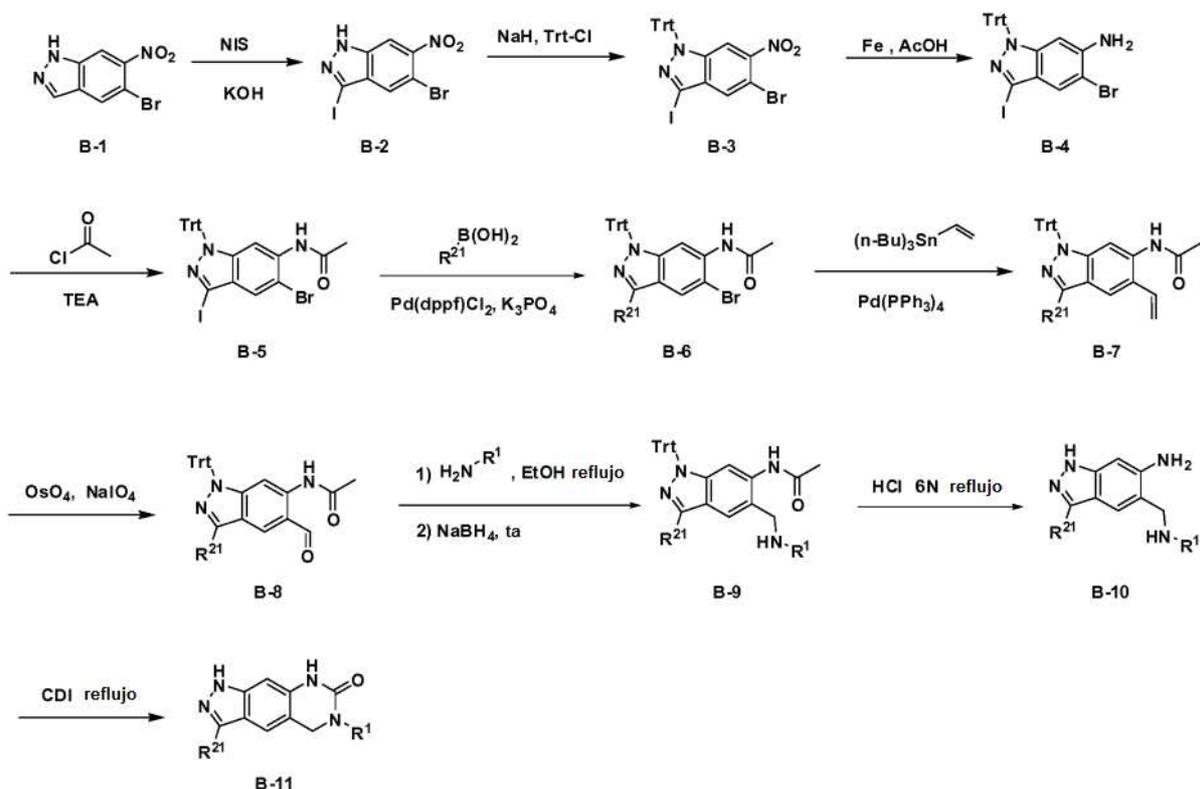
Esquema A



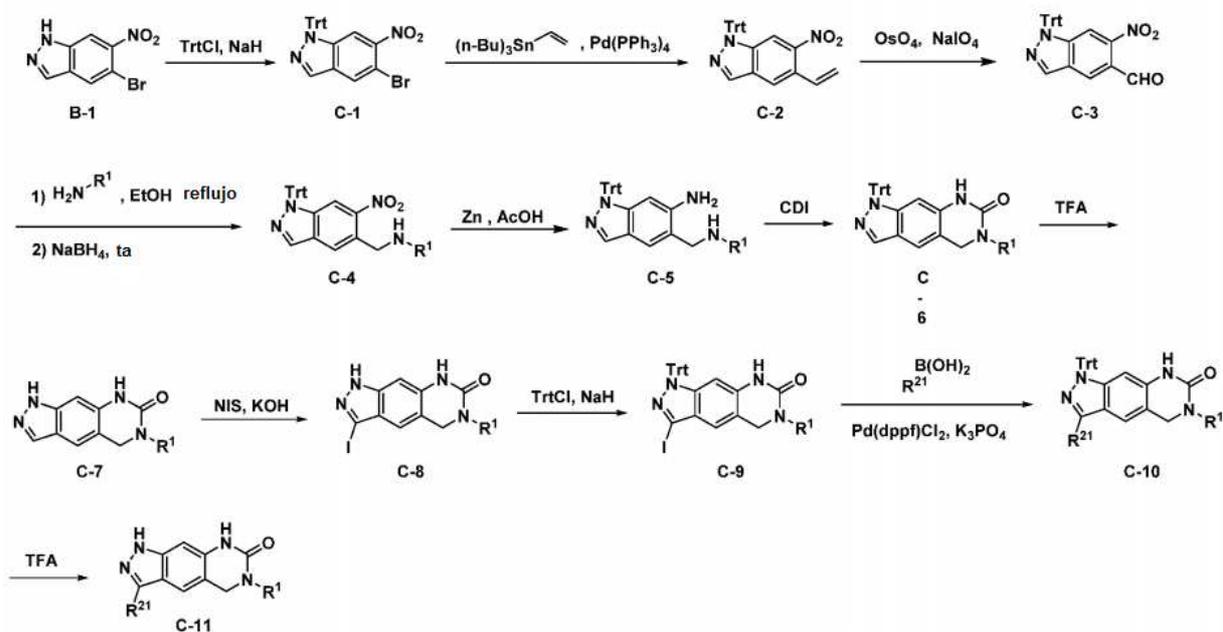
10

En otras realizaciones, el resto R^{21} se acopla en un indazol N-protegido B-5 a través de una primera reacción de acoplamiento (por ejemplo, reacción de Suzuki) para producir un compuesto de Fórmula B-6. Posteriormente se introduce un grupo vinilo en B-6 a través de una segunda reacción de acoplamiento (por ejemplo, acoplamiento de Stille) como en B-7, que a continuación se trata con tetraóxido de osmio y peryodato sódico para producir el aldehído B-8. El compuesto intermedio B-8 se hace reaccionar a continuación con un grupo amino para introducir el grupo R^1 , seguido de reducción con borohidruro sódico para proporcionar un compuesto de fórmula B-8. Los grupos protectores se retiran en condiciones ácidas para proporcionar el bis-amino indazol B-10, que se condensa con carbonil diimidazol (CDI) para producir un compuesto tricíclico de Fórmula B-11.

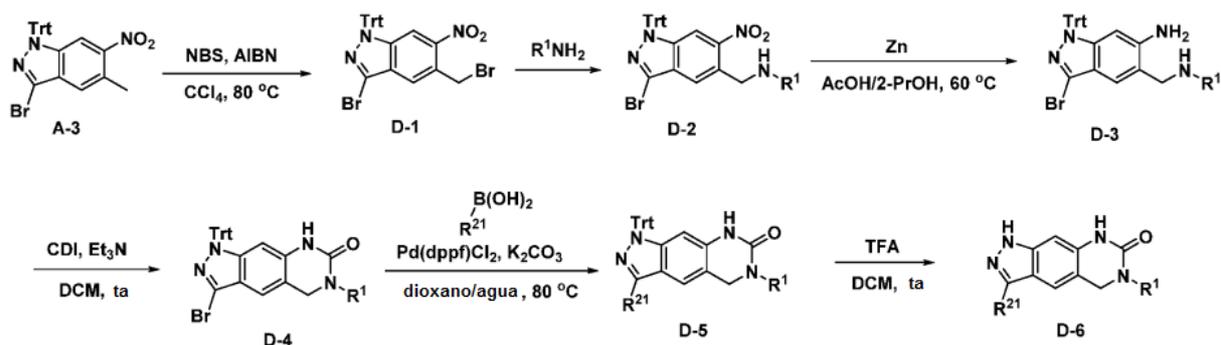
20

Esquema B

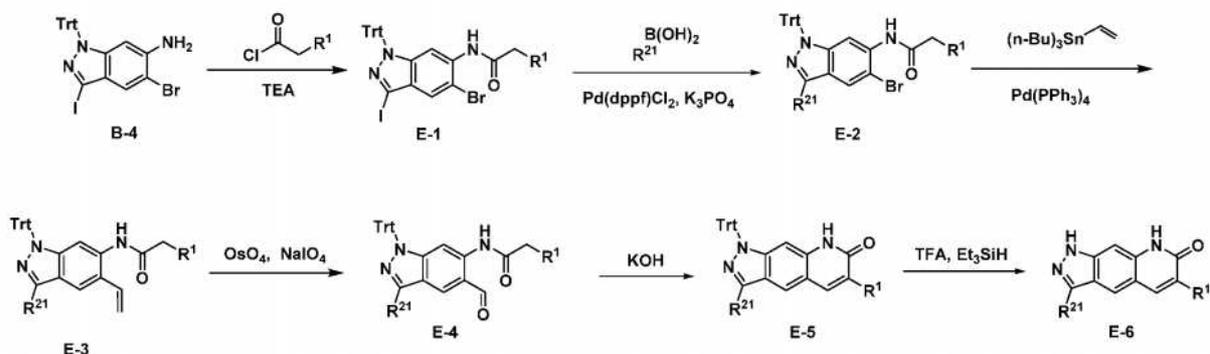
En aún otras realizaciones, se puede introducir un grupo vinilo en el indazol N-protegido C-1 a través de una primera reacción de acoplamiento (por ejemplo, reacción de Stille) como en C-2, que a continuación se trata con tetraóxido de osmio y peryodato sódico para producir el aldehído C-3. El compuesto intermedio C-3 se hace reaccionar con un grupo amino para introducir el resto R1 como en C-4. La reducción del grupo nitro con un catalizador de cinc en condiciones ácidas produce el compuesto bis-amino heteroaromático C-5, que a continuación se condensa con carbonil diimidazol (CDI) para producir un compuesto tricíclico de Fórmula C-6. El compuesto C-6 se desprotege en condiciones ácidas y se trata con N-yodosuccinimida (NIS) para producir el yodo-indazol C-7. Después de instalar los grupos protectores tritilo en condiciones básicas como en C-8, se introdujo el grupo R^{21} a través de una segunda reacción de acoplamiento (por ejemplo, reacción de Stille) para producir el compuesto tricíclico N-protegido C-9. La retirada de los grupos protectores en condiciones ácidas proporciona los compuestos de Fórmula C-11.

Esquema C

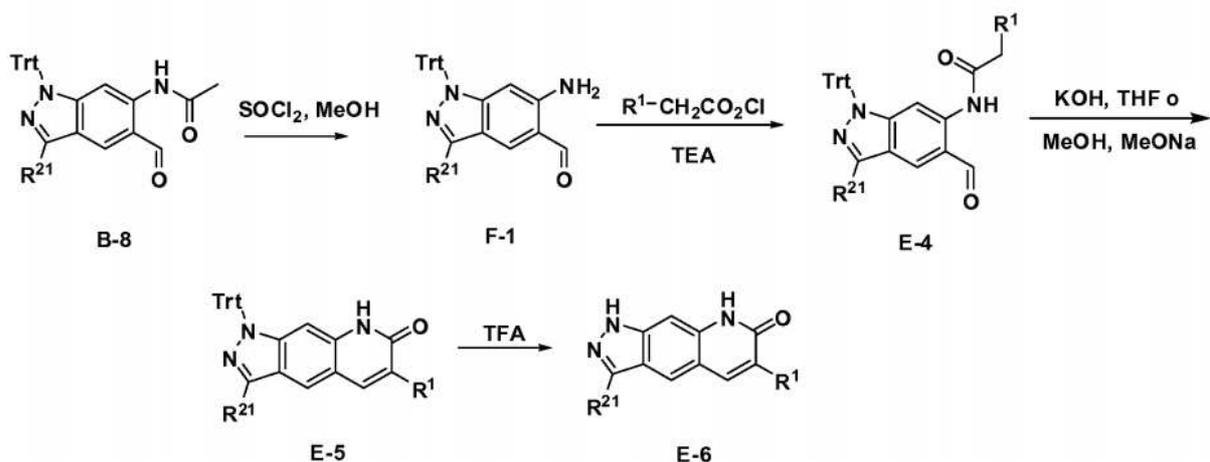
En algunas realizaciones, el indazol N-prottegido A-3 se broma usando NBS para proporcionar el dibromuro D-1, que a continuación se hace reaccionar con un grupo amino para introducir el resto R¹ para producir el compuesto intermedio D-2. La reducción del grupo nitro con un catalizador de cinc en condiciones ácidas produce el compuesto bis-amino heteroaromático D-3, que a continuación se condensa con carbonil diimidazol (CDI) para producir un compuesto tricíclico de Fórmula D-4. El grupo R²¹ se introduce a través de una reacción de acoplamiento (por ejemplo, reacción de Suzuki) para producir el compuesto tricíclico N-prottegido D-5. La retirada de los grupos protectores en condiciones ácidas proporciona los compuestos de Fórmula D-6.

Esquema D

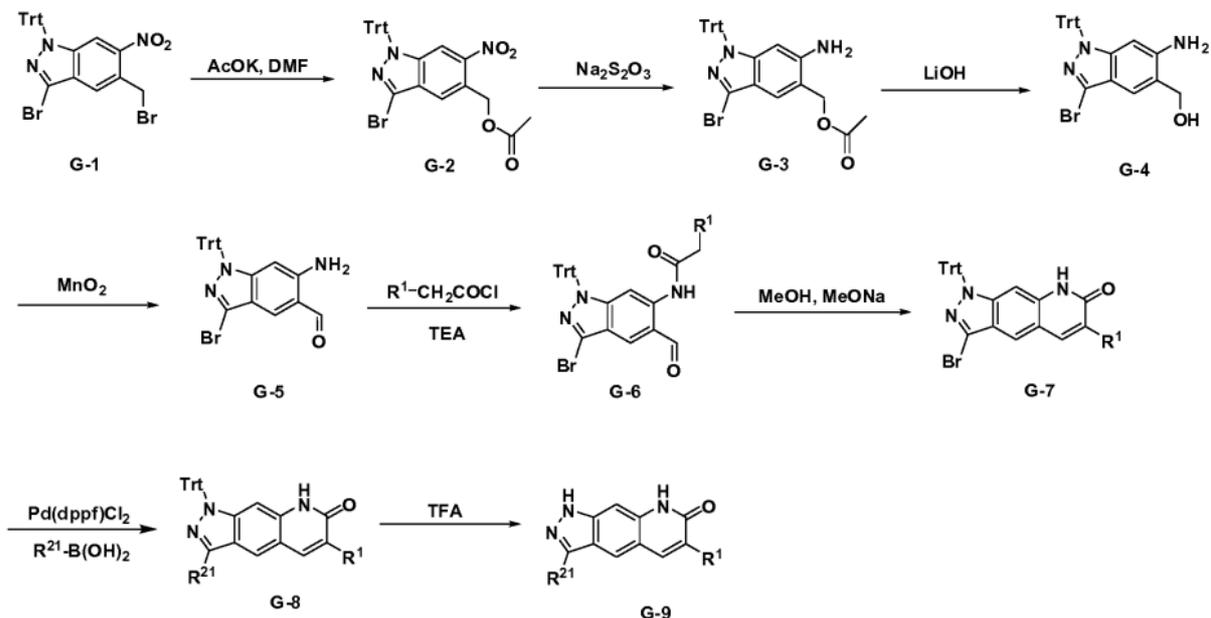
En algunos casos, el compuesto intermedio B-4 se hace reaccionar con un cloruro de acilo para formar la amida E-1. El grupo R²¹ se instala a través de una primera reacción de acoplamiento (por ejemplo, reacción de Suzuki) para proporcionar el compuesto intermedio E-2. Se puede introducir un grupo vinilo a través de una segunda reacción de acoplamiento (por ejemplo, reacción de Stille) como en E-3, que a continuación se trata con tetraóxido de osmio y peryodato sódico para producir el aldehído E-4. El compuesto tricíclico E-5 se produce a través de una condensación aldólica intramolecular en condiciones básicas. La retirada de los grupos protectores en condiciones ácidas produce los compuestos de Fórmula E-6.

Esquema E

- 5 Alternativamente, el compuesto intermedio B-8 se puede desacetilar para formar la anilina F-1. El tratamiento de F-1 con un cloruro de acilo en presencia de TEA proporciona la correspondiente amida E-4. El compuesto tricíclico E-5 se produce a través de una condensación aldólica intramolecular en condiciones básicas. La retirada de los grupos protectores en condiciones ácidas produce los compuestos de Fórmula E-6.

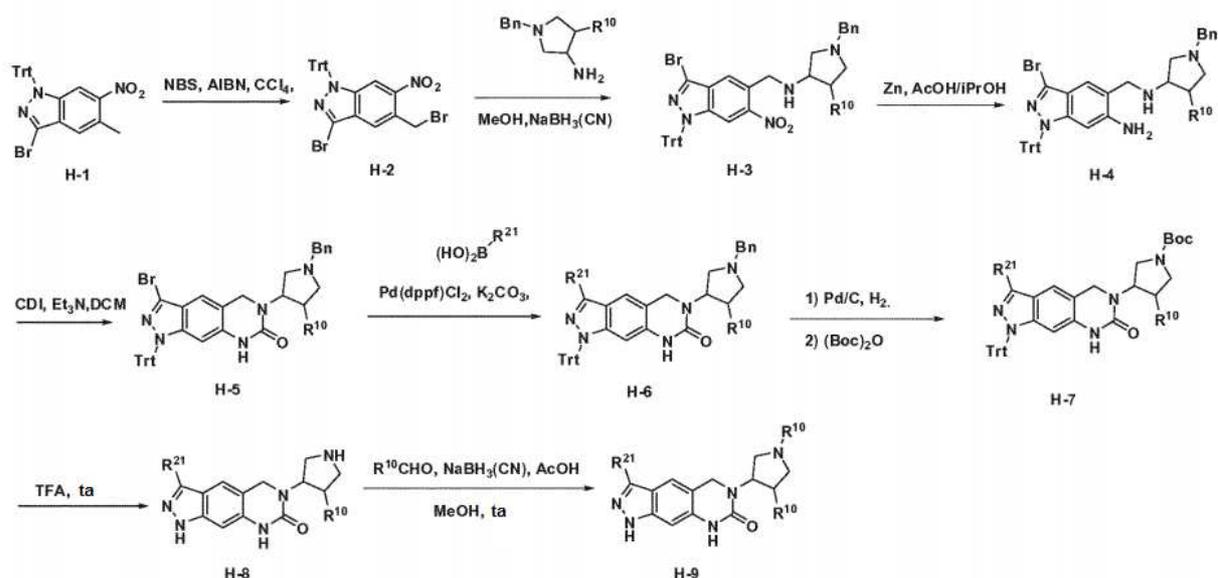
Esquema F

- 10 En algunos casos, el dibromo compuesto G-1 se puede tratar con acetato potásico en DMF para formar el acetato G-2. El grupo nitro se puede reducir en presencia de tiosulfato sódico y la hidrólisis posterior del éster con hidróxido de litio puede proporcionar el amino alcohol G-4. La oxidación del alcohol bencílico en el aldehído proporciona G-5. La acilación con un cloruro de acilo puede formar la correspondiente amida G-6. El compuesto tricíclico G-7 se puede formar a través de una condensación aldólica intramolecular. El grupo R21 se puede introducir a través del acoplamiento con el bromuro de arilo G-7 (por ejemplo, acoplamiento de Suzuki). La retirada de los grupos protectores en condiciones ácidas produce los compuestos de Fórmula G-9.
- 15

Esquema G

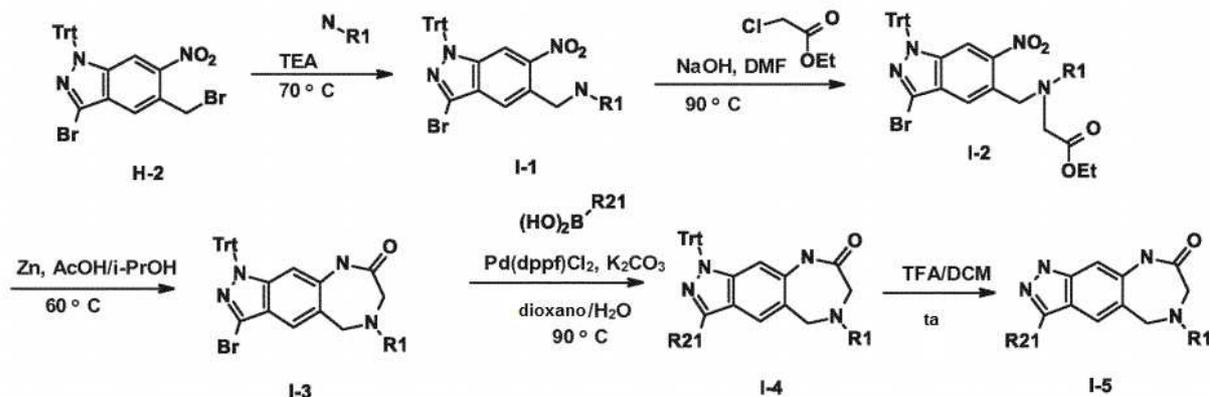
En algunas realizaciones, el compuesto bicíclico H-1 se puede tratar con NBS y AIBN para proporcionar el correspondiente bromuro H-2. El tratamiento con una amina puede formar la correspondiente amina bencílica H-3. La reducción posterior del nitro areno proporciona la anilina H-4. El grupo R^{21} se puede introducir a través de una reacción de acoplamiento con un ácido borónico (por ejemplo, acoplamiento de Suzuki). La retirada del grupo protector a través de hidrogenación y tratamiento con anhídrido Boc puede producir la amina Boc-protégida H-7. La retirada del grupo Boc en condiciones ácidas y la aminación reductora con un aldehído puede formar la amina sustituida H-9.

10

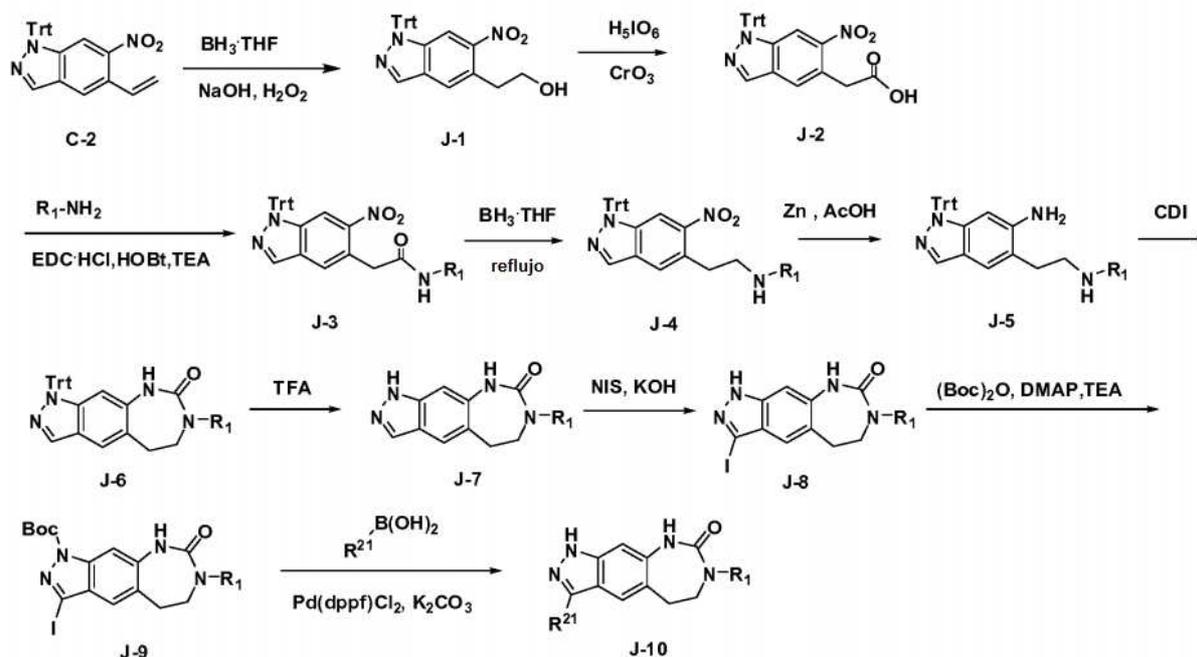
Esquema H

En algunos casos, el bromuro H-2 se acopla a una amina para formar la correspondiente bencil amina I-1. El tratamiento con 2-cloroacetato de etilo en presencia de base puede producir I-2. La reducción del grupo nitro del arilo con Zn en ácido acético conduce al compuesto tricíclico I-3. El grupo R^{21} se puede introducir a través de una reacción de acoplamiento con un ácido borónico (por ejemplo, acoplamiento de Suzuki) para dar el producto I-4. La retirada del grupo protector en condiciones ácidas puede dar el producto I-5.

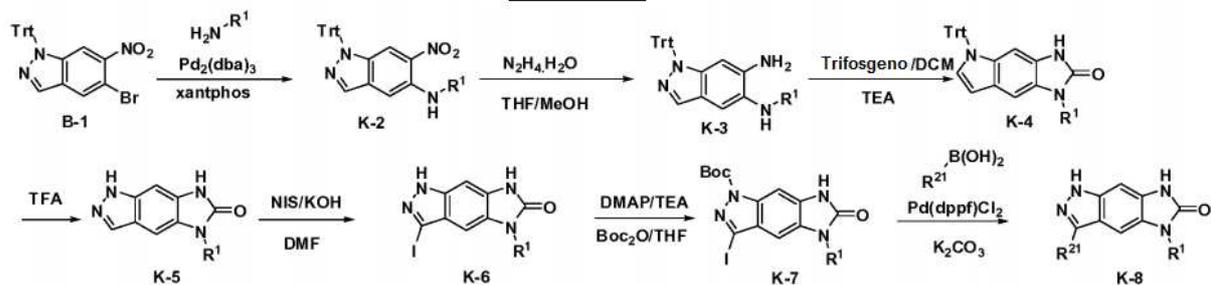
15

Esquema I

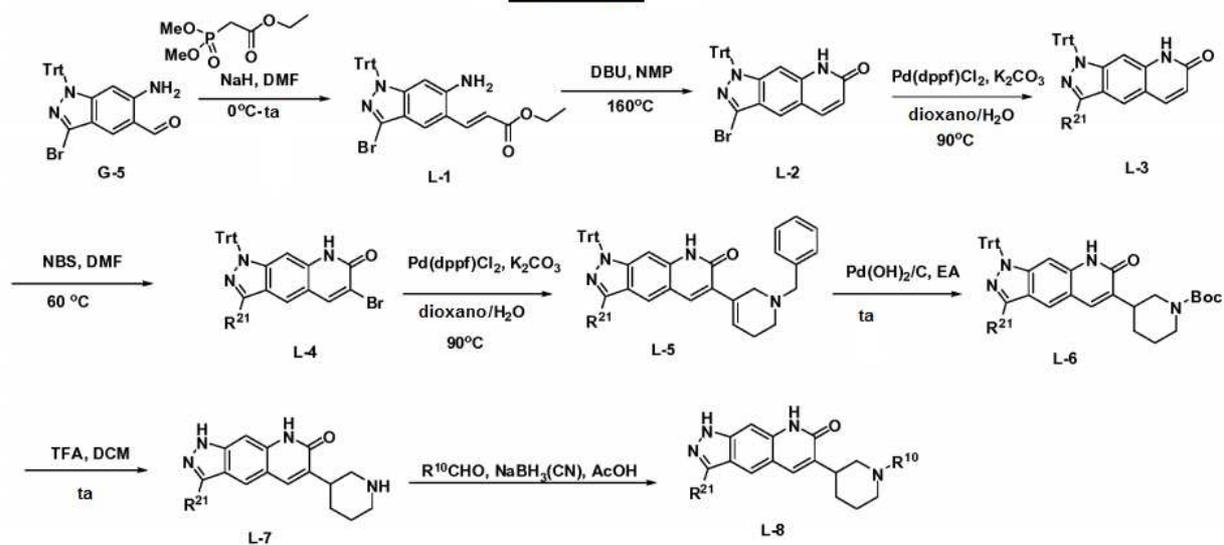
En algunos casos, la aril olefina C-2 se puede hidrogenar para formar el alcohol lineal J-1. La oxidación del alcohol a J-2 puede proporcionar el ácido carboxílico. El ácido se puede acoplar a una amina para formar la amida J-3 para introducir de ese modo el grupo R1 a través de una reacción de formación de enlace amida. La reducción de la amida a través de borano puede proporcionar la amina J-4, y la reducción adicional del grupo nitro con cinc en ácido acético puede proporcionar la anilina J-5. El compuesto tricíclico J-6 se puede formar mediante la adición de CDI. La desprotección en condiciones ácidas y la yodación posterior conducen al yoduro de arilo J-8. La protección con un grupo Boc da el compuesto intermedio J-9 que se puede acoplar a través de una reacción de acoplamiento (es decir, reacción de Suzuki) para introducir el grupo R21. La retirada del grupo Boc da el producto J-10.

Esquema J

En algunos casos, el bromuro de arilo B-1 se acopla a una amina para formar K-2. La reducción del grupo nitro del arilo proporciona la anilina K-3. El compuesto tricíclico K-4 se forma mediante la adición de trifosgeno. El grupo protector se retira en condiciones ácidas para formar el compuesto K-5, que se yoda con NIS para formar el yoduro de arilo K-6. La protección del compuesto con un grupo Boc da K-7. El acoplamiento de K-7 a través de una reacción de acoplamiento puede introducir el grupo R21 (es decir, acoplamiento de Suzuki) para formar el compuesto K-8.

Esquema K

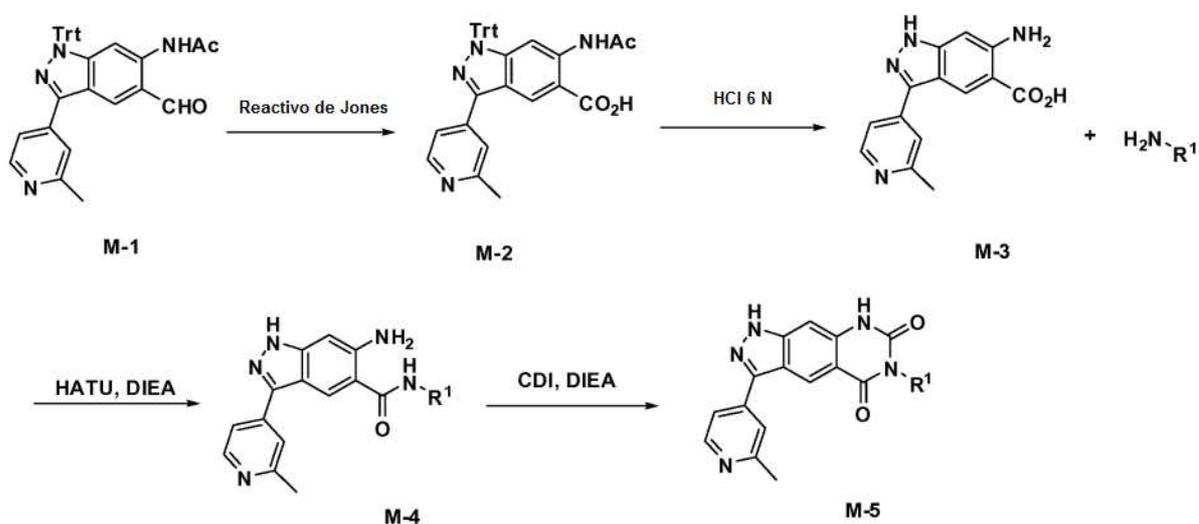
En algunos casos, el aldehído G-5 se olefina (es decir, reacción de HWE) para formar el éster L-1. El tratamiento con una base tal como DBU proporciona el compuesto tricíclico L-2. El grupo R²¹ se puede introducir a través de una reacción de acoplamiento con un ácido borónico (por ejemplo, acoplamiento de Suzuki) para formar L-3. La bromación selectiva proporciona L-4 que se puede acoplar para formar L-5. La reducción del grupo bencilo proporciona L-6. La desprotección en condiciones ácidas y la posterior aminación reductora pueden proporcionar L-8.

Esquema L

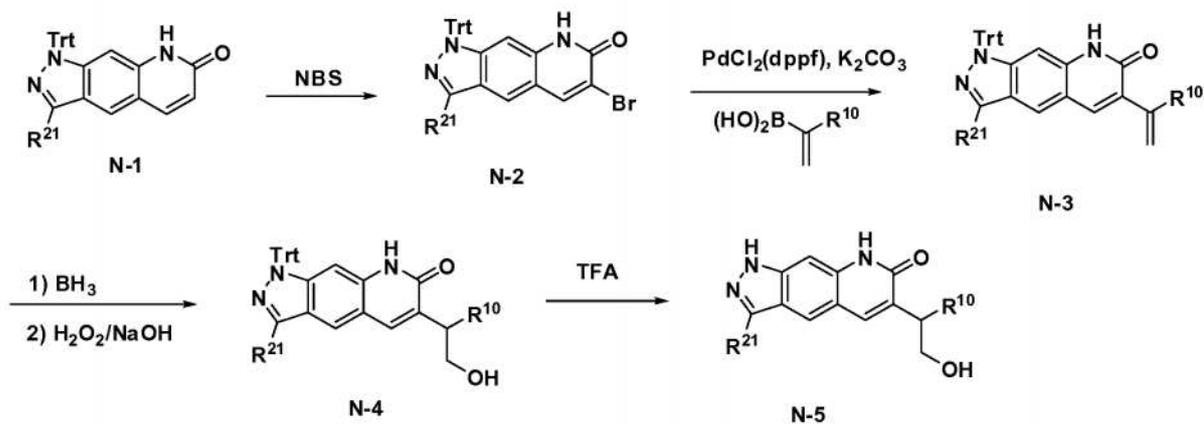
10

15

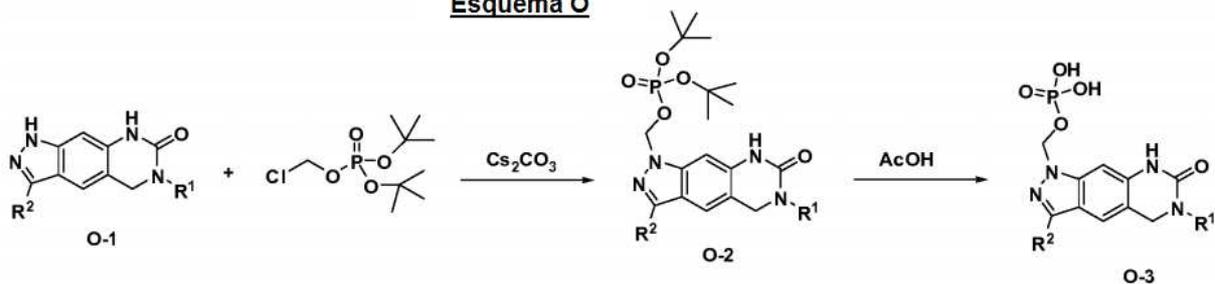
En algunos casos, el aldehído M-1 se oxida al ácido M-2 con reactivo de Jones. La escisión del grupo acetato se consigue en condiciones ácidas para formar M-3. Se usa el acoplamiento a una amina (es decir, reacción de formación de enlace amida) para introducir el grupo R1 para formar de ese modo M-4. El compuesto tricíclico M-5 se forma mediante la adición de CDI.

Esquema M

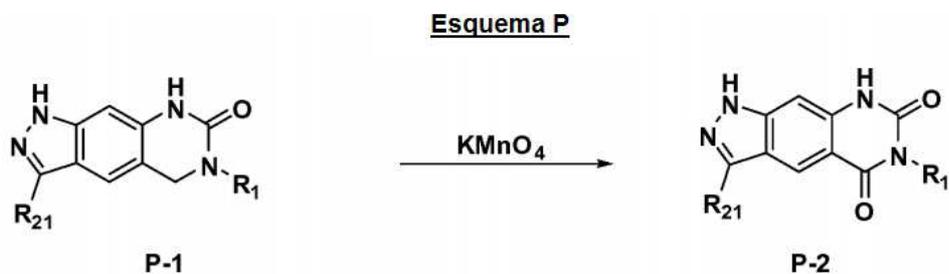
- En algunos casos, el compuesto N-1 se broma con NIS selectivamente para formar N-1. Se puede usar el acoplamiento a un ácido vinil borónico o un éster borónico para formar N-3 e introducir un grupo R^{10} . La hidroboración y la oxidación de la olefina puede producir el alcohol N-4. La retirada del grupo protector en condiciones ácidas produce N-5.

Esquema N

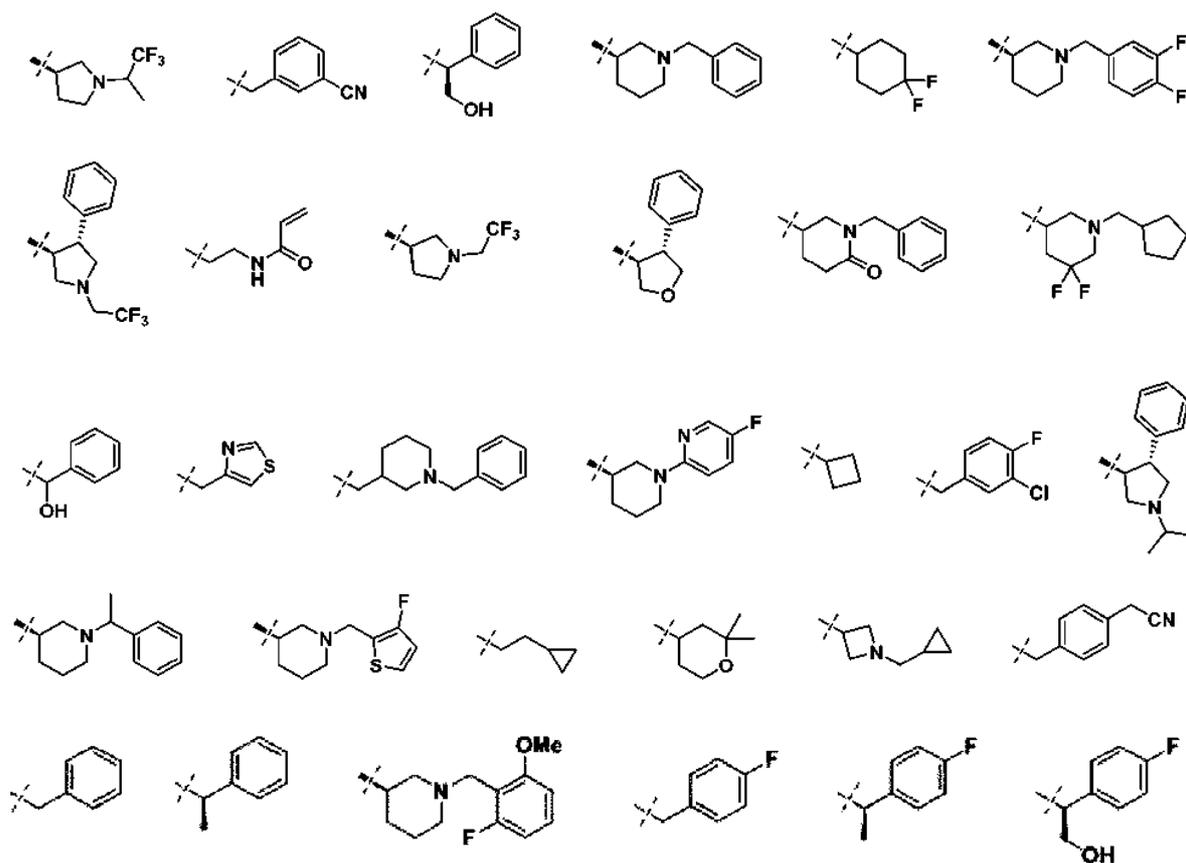
- 10 En algunas realizaciones, el compuesto O-1 se puede acoplar selectivamente al nitrógeno del pirazol para formar O-2. La retirada de los grupos terc-butilo en condiciones ácidas puede formar O-3.

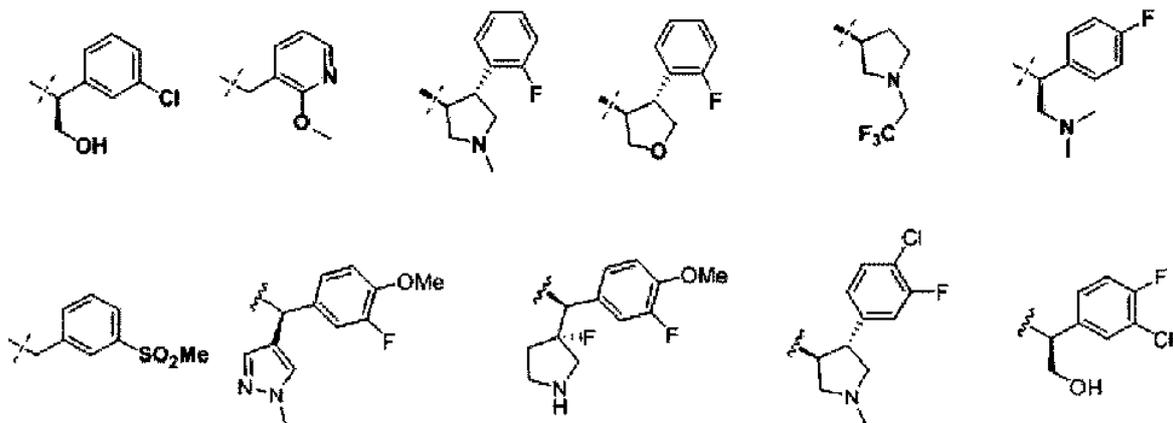
Esquema O

En algunos casos, un compuesto de estructura P-1 se puede oxidar a P-2, por ejemplo, en presencia de permanganato potásico.



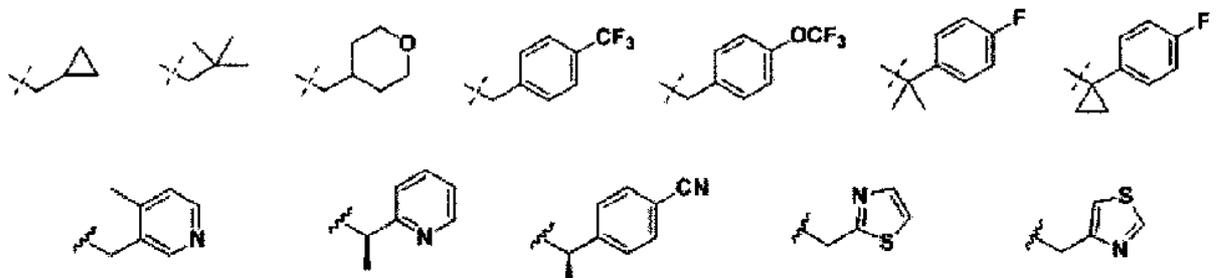
5 Algunos restos R¹ a modo de ejemplo que se pueden incorporar a través de cualquiera de los Esquemas A-P incluyen, pero no se limitan a:





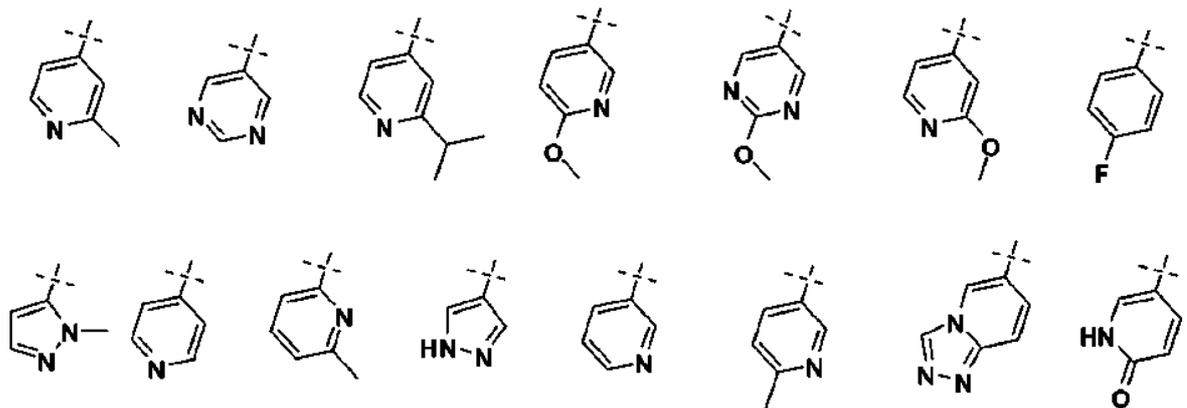
Algunos restos adicionales R¹ a modo de ejemplo que se pueden incorporar a través de cualquiera de los Esquemas A-P incluyen, pero no se limitan a:

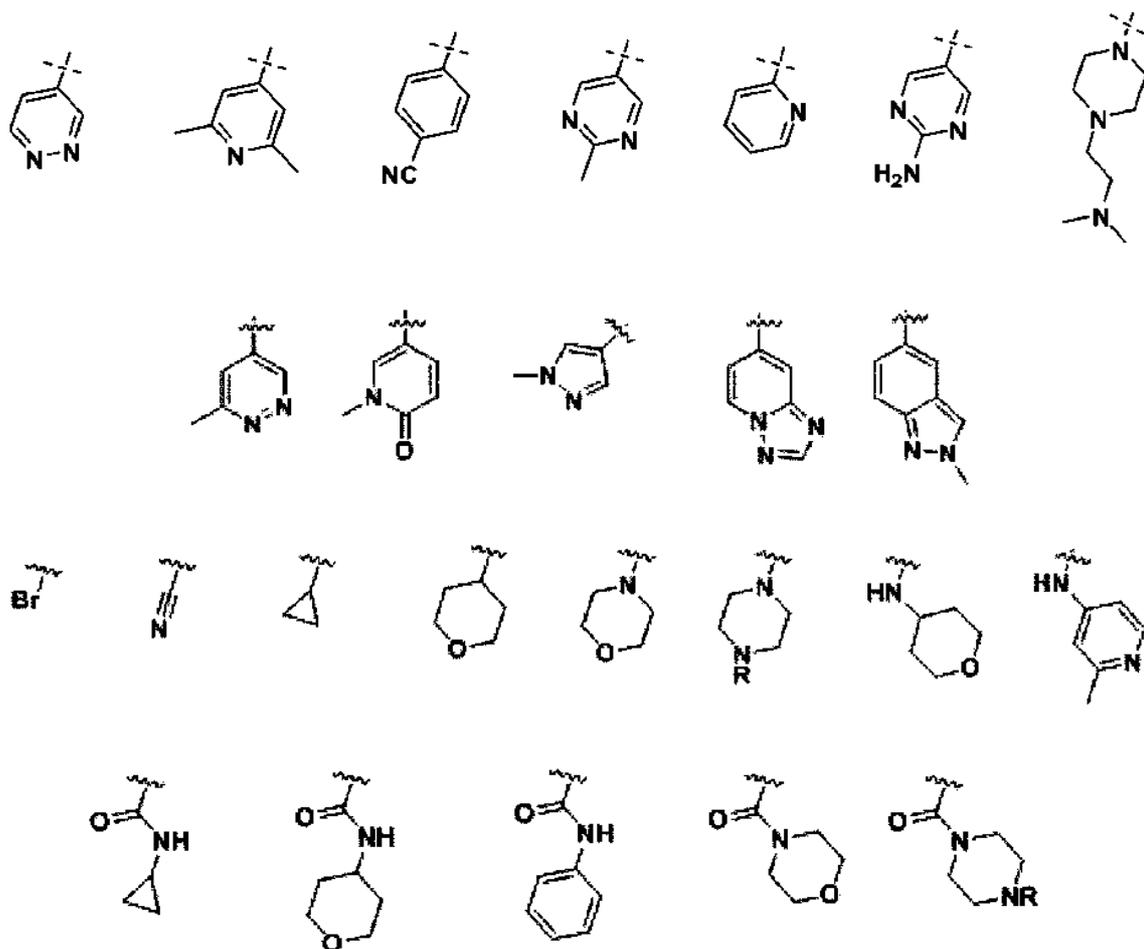
5



Algunos restos R²¹ y/o R²² a modo de ejemplo que se pueden incorporar a través de cualquiera de los Esquemas A-P incluyen, pero no se limitan a:

10





5 Algunos compuestos a modo de ejemplo que se pueden sintetizar mediante cualquiera de los Esquemas A-P incluyen, pero no se limitan a, los que se desvelan en la Tabla 1 (véanse los Ejemplos).

C. Métodos de uso de las composiciones que se desvelan en el presente documento

10 En el presente documento se describe un método para inhibir la actividad de una o más quinasas de la familia ERK (incluyendo ERK1 y ERK2) ERK en una célula que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de uno o más compuestos que se desvelan en el presente documento. La inhibición de la actividad de quinasas se puede evaluar y demostrar mediante una amplia diversidad de formas conocidas en la técnica. Los ejemplos no limitantes incluyen (a) inmunotransferencia e inmunoprecipitación con anticuerpos tales como anticuerpos anti-fosfotirosina, anti-fosfoserina o anti-fosfotreonina que reconocen proteínas fosforiladas; (b) uso de anticuerpos que reconocen de forma específica una forma fosforilada particular de un sustrato de quinasas (por ejemplo anti-fosfo, ERK); (c) ensayos de proliferación celular, tales como, pero no limitados, ensayos de absorción de timidina tritiada, absorción de BrdU (5'-bromo-2'-desoxiuridina) (kit comercializado por Calbiochem), absorción de MTS (kit comercializado por Promega), absorción de MTT (kit comercializado por Cayman Chemical), absorción de colorante CyQUANT® (comercializado por Invitrogen).

20 La inhibición de PI3K α selectiva también se puede determinar mediante los niveles de expresión de los genes PI3K α , sus genes de señalización cadena abajo (por ejemplo con RT-PCR), o niveles de expresión de las proteínas (por ejemplo mediante inmunocitoquímica, inmunohistoquímica, transferencias de Western) en comparación con otras PI3-quinasas o proteína quinasas.

25 Los kits y ensayos disponibles en el mercado se pueden utilizar para determinar uno o más de los mencionados anteriormente.

30 En algunos casos, la práctica de un método objeto implica una etapa de puesta en contacto que se produce *in vitro*. En otros casos, la etapa de puesta en contacto se produce *in vivo*.

Cualquiera de los compuestos mostrados anteriormente puede presentar una actividad biológica en un ensayo de inhibición de ERK de entre aproximadamente 0,5 nM y 25 μ M (CI_{50}).

En algunos casos, uno o más compuestos de la invención se pueden unir de forma específica a una quinasa ERK (MAPK) o una proteína quinasa seleccionada entre el grupo que consiste en Ras, Raf, JNK, ErbB-1 (EGFR), Her2 (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3), Her 4 (ErbB-4), MAP2K1 (MEK1), MAP2K2 (MEK2), MAP2K3 (MEK3), MAP2K4 (MEK4), MAP2K5 (MEK5), MAP2K6 (MEK6), MAP2K7 (MEK7), CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK11 y cualquier otra proteína quinasa que se enumera en las tablas y figuras adjuntas, así como cualquier mutante funcional de las mismas.

En algunos casos, la CI_{50} de un compuesto de la invención para ERK1 y/o ERK2 es menor que aproximadamente 1 μ M, menor que aproximadamente 100 nM, menor que aproximadamente 50 nM, menor que aproximadamente 10 nM, menor que 1 nM o incluso menor que aproximadamente 0,5 nM. En algunos casos, la CI_{50} de un compuesto de la invención para ERK es menor que aproximadamente 1 μ M, menor que aproximadamente 100 nM, menor que aproximadamente 50 nM, menor que aproximadamente 10 nM, menor que 1 nM o incluso menor que aproximadamente 0,5 nM. En algunos otros casos, uno o más compuestos de la invención presentan una especificidad de unión doble y son capaces de inhibir una quinasa ERK (por ejemplo, quinasa ERK-1, quinasa ERK-2, etc.) así como una proteína quinasa (por ejemplo, Ras, Raf, Her-2, MEK1, etc.) con un valor de CI_{50} menor que aproximadamente 1 μ M, menor que aproximadamente 100 nM, menor que aproximadamente 50 nM, menor que aproximadamente 10 nM, menor que 1 nM o incluso menor que aproximadamente 0,5 nM. En algunas realizaciones, uno o más compuestos de la invención pueden ser capaces de inhibir quinastas implicadas en la ruta de Ras-Raf-MEK-ERK incluyendo, por ejemplo, Ras, Raf, JNK, ErbB-1 (EGFR), Her2 (ErbB-2), Her3 (ErbB-3), Her4 (ErbB-4), MAP2K1 (MEK1), MAP2K2 (MEK2), MAP2K3 (MEK3), MAP2K4 (MEK4), MAP2K5 (MEK5), MAP2K6 (MEK6), MAP2K7 (MEK7), CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK11, y mutantes funcionales de las mismas. En algunos casos, la quinasa es Ras, Raf, JNK, ErbB-1 (EGFR), Her2 (ErbB-2), MAP2K1 (MEK1), CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, o cualquier otra quinasa que se enumeran las Tablas en el presente documento.

En algunos casos, los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan, los que se muestran en la Tabla 1 inhiben de forma selectiva la actividad de ERK 1 y/o ERK2 con respecto a una o más proteínas quinastas que incluyen, pero no se limitan a, serina/treonina quinasa tal como ADN-PK y mTor. Tal inhibición selectiva se puede poner en evidencia, por ejemplo, mediante el valor de CI_{50} del compuesto de la invención que puede ser 1/2, 1/3, 1/4, 1/5, 1/7, 1/10, 1/20, 1/25, 1/50, 1/100, 1/200, 1/300, 1/400, 1/500, 1/1000, 1/2000 o menos en comparación con el de una proteína quinasa de referencia. En algunos casos, los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, los que se muestran en la Tabla 1 carecen de reactividad cruzada sustancial con al menos aproximadamente 100, 200, 300, o más proteína quinastas diferentes a ERK1 o ERK2. La falta de reactividad cruzada sustancial con otras proteínas quinastas que no son ERK se puede poner en evidencia, por ejemplo, con una retención de la actividad de quinasa de al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, un 90 % o mayor cuando el compuesto de la invención se aplica a la proteína quinasa a una concentración de 1 μ M, 5 μ M, 10 μ M o mayor.

En algunos casos, uno o más compuestos de la invención inhiben de forma selectiva la actividad tanto de ERK1 como de ERK2 con un valor de CI_{50} de aproximadamente 100 nM, 50 nM, 10 nM, 5 nM, 100 pM, 10 pM o incluso 1 pM, o menor tal como se establece en un ensayo de quinasa *in vitro*.

En algunos casos, uno o más compuestos de la invención compiten con ATP por su unión a un sitio de unión a ATP en ERK1 y/o ERK2. En algunos casos, uno o más compuestos de la invención se unen a ERK1 y/o ERK2 en un sitio distinto al sitio de unión a ATP.

En algunos casos, uno o más compuestos de la invención son capaces de inhibir y/o de otro modo modular la transducción de señales celulares a través de una o más proteínas quinastas o lípido quinastas que se desvelan en el presente documento. Por ejemplo, uno o más compuestos de la invención son capaces de inhibir o modular la producción de una ruta de transducción de señales. La salida de la transducción de señales de una ruta dada se puede medir mediante el nivel de fosforilación, desfosforilación, fragmentación, reducción, oxidación de una molécula de señalización en la ruta de interés. En otro caso, la producción de la ruta puede ser una producción celular o fenotípica (por ejemplo, modulación/inhibición de proliferación celular, muerte celular, apoptosis, autofagia, fagocitosis, progresión del ciclo celular, metástasis, invasión celular, angiogénesis, vascularización, ubiquitinación, traducción, transcripción, tráfico de proteínas, función mitocondrial, función de Golgi, función del retículo endoplasmático, etc.). En algunos casos, uno o más compuestos de la invención son capaces, a modo de ejemplo, de producir la apoptosis, producir la parada del ciclo celular, inhibir la proliferación celular, inhibir el crecimiento tumoral, inhibir la angiogénesis, inhibir la vascularización, inhibir metástasis, y/o inhibir la invasión celular.

En algunos casos, uno o más compuestos de la invención produce la apoptosis de dicha célula o parada del ciclo celular. Con los compuestos objeto, el ciclo celular se puede parar en la fase G0/G1, fase S, y/o fase G2/M.

En algunos casos, uno o más compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, los compuestos que se han enumerado anteriormente son capaces de inhibir la proliferación celular s. Por ejemplo, en algunos casos, uno o

más compuestos de la invención que se han enumerado anteriormente pueden inhibir la proliferación de células tumorales o líneas de células tumorales con una amplia gama de composición genética. En algunos casos, los compuestos de la invención pueden inhibir la proliferación de células PC3 *in vitro* o en un modelo *in vivo* tal como un modelo de ratón de xenoinjerto. En algunos casos, la proliferación de células PC3 cultivadas *in vitro* se puede inhibir con una CI_{50} menor que 100 nM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 15 nM, 10 nM, 5 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,1 nM o menor con uno o más compuestos de la invención que se han enumerado anteriormente.

En algunos casos, la proliferación de tumores primarios obtenidos a partir de sujetos (por ejemplo, pacientes con cáncer) se puede inhibir con un compuesto de la invención como se muestra con ensayos *in vitro*, o modelos *in vivo* (por ejemplo, usando las células tumorales del sujeto para generar un modelo de xenoinjerto). En algunos casos la proliferación de la línea de células tumorales primarias se puede inhibir con una CI_{50} menor que 100 nM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 15 nM, 10 nM, 5 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,1 nM o incluso menor con uno o más compuestos de la invención que se enumeran en la Tabla 1. En algunos casos, la CI_{50} promedio de un compuesto de la invención para inhibir un panel 10, 20, 30, 40, 50, 100 o más células tumorales primarias puede ser aproximadamente 200 nM, 100 nM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 15 nM, 10 nM, 5 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,1 nM o incluso menor. Las células tumorales que se pueden inhibir con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, células pancreáticas, renales (riñón), hueso, nasofaríngeas, gástricas, estómago, ovario, oral, mama, sangre, próstata, recto, colon, colorrectales, biliares, neuronales, pulmón, y dérmicas.

En algunos casos, los compuestos de la invención son eficaces para bloquear las señales de proliferación celular en células. En algunos casos, la señalización de la proliferación celular se puede inhibir con uno o más compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, los que se muestran en la Tabla 1 como se pone en evidencia con análisis de transferencia de Western para fosforilación de proteínas tales como FOXO1 (fosforilación en T24/3a T32), GSK3 β (fosforilación en S9), PRAS40 (fosforilación en T246), o fosforilación de MAPK. En algunos casos, los compuestos de la invención pueden inhibir la fosforilación de proteínas de señalización y suprimir la proliferación de células que contienen estas proteínas de señalización pero que son resistentes a agentes quimioterapéuticos existentes que incluyen, pero no se limitan a, rapamicina, Gleevec, dasatinib, agentes alquilantes, antimetabolitos, antraciclinas, alcaloides de plantas, inhibidores de la topoisomerasa y otros agentes antitumorales que se desvelan en el presente documento.

En algunos casos, uno o más compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, los que se han enumerado anteriormente, pueden causar la parada del ciclo celular. En algunos casos, las células tratadas con uno o más compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, las que se han enumerado anteriormente, pueden parar o hacer que necesiten más tiempo para avanzar a través de uno o más estadios del ciclo celular tales como G₀/G₁, S, o G₂/M. Por ejemplo, las células tratadas con uno o más compuestos de la invención pueden parar o hacer que necesiten más tiempo para avanzar a través del estadio G₀/G₁ del ciclo celular. En algunos casos, aproximadamente un 35 %, 40 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, un 70 % o más de las células tratadas con uno o más compuestos de la invención pueden estar en el estadio G₀/G₁ del ciclo celular. En algunos casos, las células que presentan parada del ciclo celular en el estadio G₀/G₁ del ciclo celular como respuesta al tratamiento con los compuestos de la invención son células tumorales o células que se dividen rápidamente. En algunos casos, los compuestos de la invención influyen en un grado comparable a un mayor grado de parada de G₀/G₁ en comparación con la doxorubicina.

En algunos casos, la señalización celular en células tumorales con xenoinjerto en ratones desnudos atímicos hembra se puede inhibir con uno o más compuestos de la invención tales como los compuestos que se han enumerado anteriormente. En algunos casos, la señalización celular se puede inhibir con uno o más compuestos de la invención tal como se pone en evidencia mediante detección con transferencia de Western de fosforilación de quinasa o quinasa ERK extraídas de tumores homogeneizados. En algunos casos, la inhibición de la fosforilación puede ser comparable o mayor que la proporcionada por inhibidores de quinasa conocidos que también inhiben una o más isoformas de ERK en las condiciones ensayadas.

En algunos casos, los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a los compuestos que se han enumerado anteriormente, producen una reducción en el volumen tumoral de tumores de xenoinjerto en ratones desnudos atímicos hembra. Por ejemplo, el tratamiento con uno o más compuestos de la invención da como resultado una reducción en el crecimiento o volumen tumoral causados por injerto de células tumorales A375 (mutante V600E de B-Raf), LOX (mutante V600E de B-Raf) y Colo-205 (mutante V600E de B-Raf), PANC-1 (mutante G12D de K-Ras), MiaPaca-2 (mutante G12C de K-Ras), HCT116 (mutante G13D de K-Ras), H441 (mutante G12V de K-Ras), H23 (mutante G12C de K-Ras), MDA-MB-231 (mutante G13D de K-Ras) y LS1034 (mutante de N-Ras) en ratones desnudos. Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, por vía subcutánea, o por vía intravenosa, o cualquier otro método de administración de compuestos que se proporciona en el presente documento. En algunos casos, los compuestos se administran una vez a la semana, cada dos días, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o más. En algunos casos, se administran 0,01 mg/kg de compuesto, se administran 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 100 mg/kg o más al mismo tiempo. En algunos casos, una reducción significativa en el volumen tumoral se puede detectar a los 5, 10, 15, 20, 25, o 30 días del injerto tumoral.

D. Métodos de tratamiento

En el presente documento también se describen métodos para usarlos compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para tratar afecciones de enfermedad, que incluyen, pero no se limitan a, afecciones implicadas por un mal funcionamiento de las quinasas ERK1, ERK2, Ras, Raf y/o MEK.

En el presente documento también se describe un método para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo.

En algunos casos, el método se refiere al tratamiento de un trastorno tal como cáncer, trastorno óseo, enfermedad inflamatoria, enfermedad inmune, enfermedad del sistema nervioso, enfermedad metabólica, enfermedad respiratoria, y enfermedad cardíaca.

En algunos casos, el método se refiere al tratamiento de cáncer tal como leucemia mieloide aguda, síndrome de mielodisplásico (MDS), timo, cerebro, pulmón (NSCLC y SCLC), células escamosas, seminomas, melanoma, piel, ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, cavidad oral y orofaríngea, vejiga, gástrico, estómago, pancreático, vejiga, mama, cuello uterino, cabeza, cuello, renal, riñón, hígado, ovario, próstata, endometrio, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico, tiroides, SNC, SNP, cáncer relacionado con SIDA (por ejemplo, Linfoma y Sarcoma de Kaposi) o Inducido por Virus. En algunos casos, dicho método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no cancerígeno tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis, o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)). En algunos casos, el cáncer es melanoma o cáncer colorrectal.

En algunos casos, el método se refiere al tratamiento de una enfermedad o una afección en un sujeto con una mutación en el gen Ras o Raf. En algunos casos, la enfermedad es un cáncer y la mutación se encuentra en el gen Ras. Por ejemplo, la enfermedad puede ser un melanoma en un sujeto con una mutación de N-Ras. Como alternativa, la enfermedad puede ser cáncer de pulmón o cáncer de colon en un sujeto con una mutación de K-Ras.

En algunos casos, el método se refiere al tratamiento de una enfermedad o una afección que es resistente a un inhibidor de Ras, Raf y/o MEK. Por ejemplo, la enfermedad puede ser un melanoma que es resistente a un inhibidor de B-Raf y/o MEK.

Los métodos de tratamiento que se proporcionan en el presente documento comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En el presente documento se describe un método para tratar un trastorno inflamatorio, que incluye enfermedades autoinmunes en un mamífero. El método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo con enfermedades asociadas con el mal funcionamiento de uno o más tipos de ERK que incluyen, pero no se limitan a, encefalomielitis aguda diseminada (ADEM), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos (APS), anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad de Hashimoto, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de opsoclono mioclono (OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal (también conocida como "arteritis de células gigantes"), anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, vitíligo, y vulvodinia. Otros trastornos incluyen trastornos de resorción ósea y la trombosis.

En algunos casos, el método para tratar enfermedades inflamatorias o autoinmunes comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención que inhiben ERK1 y/o ERK2 de forma selectiva en comparación con todas las otras quinasas en la ruta de Ras/Raf/MEK/ERK. Tal inhibición selectiva de ERK1 y/o ERK2 puede ser ventajosa para tratar cualquiera de las afecciones o enfermedades que se describen en el presente documento. Por ejemplo, la inhibición selectiva de ERK2 puede inhibir respuestas inflamatorias asociadas con enfermedades inflamatorias, enfermedad autoinmune, o enfermedades relacionadas con una respuesta inmune no deseada que incluyen, pero no se limitan a, asma, enfisema, alergia, dermatitis, artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso, o enfermedad de injerto contra hospedador. La inhibición selectiva de ERK2 puede proporcionar además una reducción de la respuesta inflamatoria o inmune no deseada sin una reducción simultánea en la capacidad para reducir una infección bacteriana, viral, y/o fúngica. La inhibición selectiva tanto de ERK1 como de ERK2 puede ser ventajosa para inhibir la respuesta inflamatoria en el sujeto en un mayor grado de la que podría ser proporcionada por inhibidores que inhiben de forma selectiva ERK1 o ERK2 solos. En un ejemplo, uno o más de los métodos objetos son eficaces para reducir la producción de anticuerpo específico de antígeno *in vivo* en aproximadamente 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 7,5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces, 100 veces, 250 veces, 500 veces, 750 veces, o aproximadamente 1000 veces o más. En otro ejemplo, uno o más de los métodos objetos son eficaces para reducir la producción de IgG3

y/o IgGM específicas de antígeno *in vivo* en aproximadamente 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 7,5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces 100 veces, 250 veces, 500 veces, 750 veces, o aproximadamente 1000 veces o más.

Además, uno o más de los métodos objetos son eficaces para mejorar los síntomas asociados con artritis reumatoide sin que incluyen, pero no se limitan a, una reducción de la hinchazón de las articulaciones, una reducción de los niveles anti-colágeno en suero, y/o una reducción de la patología de las articulaciones tal como resorción ósea, daño en cartilago, pannus, y/o inflamación. En otro ejemplo, los métodos objeto son eficaces para reducir la inflamación del tobillo en al menos aproximadamente un 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 50 %, 60 %, o de aproximadamente un 75 % a un 90 %. En otro ejemplo, los métodos objeto son eficaces para reducir la inflamación de la rodilla en al menos aproximadamente un 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 50 %, 60 %, o de aproximadamente un 75 % a un 90 % o más. En otro ejemplo, los métodos objeto son eficaces para reducir los niveles de colágeno anti-tipo II en suero en al menos aproximadamente un 10 %, 12 %, 15 %, 20 %, 24 %, 25 %, 30 %, 35 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 86 %, 87 %, o aproximadamente un 90 % o más. En otro ejemplo, los métodos objeto son eficaces para reducir las puntuaciones de histopatología de tobillo en aproximadamente un 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % o más. En otro ejemplo, los métodos objeto son eficaces para reducir las puntuaciones de histopatología de rodilla en aproximadamente un 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % o más.

En otros ejemplos, aparecen métodos para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades respiratorias que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades que afectan a los lóbulos del pulmón, cavidad pleural, tubos bronquiales, tráquea, vías respiratorias superiores, o los nervios y músculos de la respiración. Por ejemplo, se proporcionan métodos para tratar una enfermedad pulmonar obstructiva. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un término general para un grupo de enfermedades de las vías respiratorias que se caracterizan por obstrucción o limitación del flujo de aire. Las afecciones incluidas en este término general son: bronquitis crónica, enfisema, y bronquiectasia.

En otro ejemplo, los compuestos que se describen en el presente documento se usan para el tratamiento de asma. Además, los compuestos o composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento se pueden usar para el tratamiento de endotoxemia y sepsis. En un ejemplo, los compuestos o composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento se usan para el tratamiento de artritis reumatoide (RA). Además en otro ejemplo, los compuestos o composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento se usan para el tratamiento de dermatitis por contacto o atópica. La dermatitis por contacto incluye dermatitis irritante, dermatitis fototóxica, dermatitis alérgica, dermatitis fotoalérgica, urticaria por contacto, dermatitis por contacto de tipo sistémico y similar. La dermatitis irritante se puede producir cuando en la piel se usa demasiada cantidad de una sustancia cuando la piel es sensible a cierta sustancia. La dermatitis atópica, denominada eccema en ocasiones, es un tipo de dermatitis, una enfermedad cutánea atópica.

En el presente documento también se describe un método para tratar enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo. En algunos casos, dicho método es para tratar una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel 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 cáncer de ovario, mama, pulmón, pancreático, próstata, colon y epidermoide.

Los sujetos que se pueden tratar con compuestos de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado de dichos compuestos, incluyen, por ejemplo, sujetos que han sido diagnosticados con psoriasis; reestenosis; aterosclerosis; BPH; cáncer de mama tal como un carcinoma ductal en el tejido ductal en una glándula mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloides, carcinomas tubulares, y cáncer de mama inflamatorio; cáncer de ovario, incluyendo tumores de ovario epiteliales tales como adenocarcinoma en el ovario y un adenocarcinoma que ha migrado desde el ovario a la cavidad abdominal; cáncer uterino; cáncer de cuello uterino tal como adenocarcinoma en el epitelio del cuello uterino que incluye carcinoma y adenocarcinomas de células escamosas; cáncer de próstata, tal como un cáncer de próstata seleccionado entre los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que ha migrado al hueso; cáncer pancreático tal como carcinoma epitelioide 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, carcinomas 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 pilosas, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), mastocitosis, leucemia linfocítica crónica (CLL), mieloma múltiple (MM), y síndrome de mielodisplásico (MDS); cáncer de hueso; cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), que se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, y carcinomas indiferenciados macrocíticos, y cáncer de pulmón microcítico; cáncer de piel tal como carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma de células escamosas y queratosis actínica, que es una

afección cutánea que en ocasiones evoluciona a carcinoma de células escamosas; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (ojo); cáncer de hígado primario (cáncer que comienza en el hígado); cáncer de riñón; cáncer de tiroides tal como capilar, folicular, medular y anaplásico; linfoma relacionado con SIDA tal como linfoma de linfocitos B difusos y grandes, linfoma inmunoblástico de linfocitos B y linfoma microcítico no escindido; Sarcoma de Kaposi; cánceres inducidos por virus que incluyen virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y carcinoma hepatocelular; virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) y leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos; y virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cuello uterino; cánceres del sistema nervioso central (SNC) tales como tumor cerebral primario, que incluye gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico, o glioblastoma multiforme), Oligodendroglioma, Ependimoma, Meningioma, Linfoma, Schwamioma, y Meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico (SNP) tales como neuromas acústicos y tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST) que incluye neurofibromas y schwannomas, citoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno y tumor Miilleriano maligno mixto; cáncer de cavidad oral y orofaríngea tal como, cáncer hipofaríngeo, cáncer laríngeo, cáncer nasofaríngeo y cáncer orofaríngeo; cáncer de estómago tal como linfomas, tumores del estroma gástrico y tumores carcinoides; cáncer testicular como tumores de células germinales (GCT), que incluyen seminomas y no seminomas, y tumores del estroma gonadal, que incluyen tumores de células de Leydig y tumores de células de Sertoli; cáncer de timo tal como a timomas, carcinomas tímicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, carcinoides o tumores carcinoides; cáncer rectal; y cáncer de colon.

En el presente documento se describe un método para tratar diabetes en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo.

Además, los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para tratar el acné.

Además, los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para el tratamiento de arteriosclerosis, incluyendo aterosclerosis. Arteriosclerosis es un término general que describe cualquier endurecimiento de las arterias medias o largas. La aterosclerosis es un endurecimiento de una arteria debido específicamente a una placa de ateroma.

Además los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para el tratamiento de glomerulonefritis. La glomerulonefritis es una enfermedad renal autoinmune primaria o secundaria caracterizada por inflamación de los glomérulos. Puede ser asintomática, o presentarse con hematuria y/o proteinuria. Existen muchos tipos reconocidos, divididos en glomerulonefritis aguda, subaguda o crónica. Las causas son infecciosas (bacterianas, virales o parasitarias), autoinmunes o paraneoplásicas.

Además, los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para el tratamiento de bursitis, lupus, encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (APS), anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad de Hashimoto, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso, miastenia gravis, síndrome de opsoclon mioclono (OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, osteoartritis, uveorretinitis, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonia, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, vitíligo, vulvodinia, apendicitis, arteritis, artritis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, corioamnionitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatomiositis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, hepatitis, hidradenitis, ileitis, iritis, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, onfalitis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, tonsilitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, o vulvitis.

En el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo. Los ejemplos de afecciones cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, reestenosis, oclusión vascular y enfermedad obstructiva de la carótida.

En otro ejemplo, aparecen métodos para interrumpir la función de un leucocito o interrumpir una función de un osteoclasto. El método incluye poner en contacto el leucocito o el osteoclasto con una cantidad interrupción de función de un compuesto de la invención.

En otro ejemplo, se proporcionan métodos para tratar enfermedades oftálmicas mediante administración de uno o más compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas al ojo de un sujeto.

Además se proporcionan métodos para administrar los compuestos de la presente invención mediante gota ocular, inyección intraocular, inyección intravítrea, por vía tópica, o a través del uso de un dispositivo de elución de fármaco,

microcápsula, implante, o dispositivo de microfluído. En algunos casos, los compuestos de la presente invención se administran con un vehículo o excipiente que aumenta la penetración intraocular del compuesto tal como en forma de una emulsión de aceite y agua con partículas coloidales que tienen un núcleo oleoso rodeado una película interfacial. Se contempla que se pueden usar todas las vías locales alojando incluyendo administración tópica, subconjuntiva, periocular, retrobulbar, subtenoniana, intracameral, intravítrea, intraocular, subretiniana, yuxtaescleral y supracoroidal. La administración sistémica o parenteral puede ser factible incluyendo, pero no limitada a, administración intravenosa, subcutánea, y oral. Un método de administración a modo de ejemplo será la inyección intravítrea o subtenoniana de soluciones o suspensiones, o colocación intravítrea o subtenoniana de dispositivos bioerosionables o no bioerosionables, o mediante administración ocular tópica de soluciones o suspensiones, o administración posterior yuxtaescleral de una formulación de gel o crema.

En algunos casos, las partículas coloidales incluyen al menos un agente catiónico y al menos un tensioactivo no iónico tal como un poloxámero, tiloxapol, un polisorbato, un derivado de polioxietileno y aceite de ricino, un éster de sorbitán, o un estearato de polioxilo. En algunos casos, el agente catiónico es una alquilamina, una alquil amina terciaria, un compuesto de amonio cuaternario, un lípido catiónico, un amino alcohol, una sal de biguanidina, un compuesto catiónico o una mezcla de los mismos. En algunos casos el agente catiónico es una sal de biguanidina tal como clorhexidina, poliaminopropil biguanidina, fenformina, alquilbiguanidina, o una mezcla de las mismas. En algunos casos, el compuesto de amonio cuaternario es un haluro de benzalconio, haluro de lauralconio, cetrimida, haluro de hexadeciltrimetilamonio, haluro de tetradeciltrimetilamonio, haluro de dodeciltrimetilamonio, haluro de cetrimonio, haluro de bencetonio, haluro de behenalconio, haluro de cetalconio, haluro de cetildimonio, haluro de cetilpiridinio, haluro de benzododecinio, haluro de cloralil metenammina, haluro de miristilalconio, haluro de estearalconio o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, el agente catiónico es un cloruro de benzalconio, cloruro de lauralconio, bromuro de benzododecinio, cloruro de bencetenio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, la fase oleosa es aceite mineral y aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media (MCT), aceite de coco; aceites hidrogenados que comprenden aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado o aceite de soja hidrogenado; derivados de y aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno que comprenden aceite de ricino hidrogenado polioxilado-40 y, aceite de ricino hidrogenado polioxilado-60 o aceite de ricino hidrogenado polioxilado-100.

En el presente documento se describen métodos para modular una actividad de quinasa ERK poniendo en contacto la quinasa con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. La modulación puede ser inhibición o activación de la actividad de quinasa. En el presente documento también se describen métodos para inhibir la actividad de quinasa poniendo en contacto la quinasa con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en solución. En el presente documento también se describen métodos para inhibir la actividad de quinasa poniendo en contacto una célula, tejido, órgano que exprese la quinasa de interés. En el presente documento también se describen métodos para inhibir la actividad de quinasa en un sujeto que incluyen, pero no se limitan a, roedores y mamíferos (por ejemplo, ser humano) mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En algunos casos, el porcentaje de inhibición supera un 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, o un 90 %.

En algunos casos, la quinasa se selecciona entre el grupo que consiste en ERK, incluyendo diferentes isoformas tales como ERK1 y ERK2; Ras; Raf; JNK; ErbB-1 (EGFR); Her2 (ErbB-2); Her 3 (ErbB-3); Her 4 (ErbB-4); MAP2K1 (MEK1); MAP2K2 (MEK2); MAP2K3 (MEK3); MAP2K4 (MEK4); MAP2K5 (MEK5); MAP2K6 (MEK6); MAP2K7 (MEK7); CDK1; CDK2; CDK3; CDK4; CDK5; CDK6; CDK7; CDK8; CDK9; CDK11.

En el presente documento también se describen métodos para modular la actividad de ERK poniendo en contacto ERK con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para modular la actividad de ERK. La modulación puede ser inhibición o activación de la actividad de ERK. En algunos casos, se proporcionan métodos para inhibir ERK poniendo en contacto ERK con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de ERK. En algunos casos, se proporcionan métodos para inhibir la actividad de ERK en una solución poniendo en contacto dicha solución con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de ERK en dicha solución. En algunos casos, se proporcionan métodos para inhibir la actividad de ERK en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de ERK en dicha célula. En algunos casos, se proporcionan métodos para inhibir la actividad de ERK en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de ERK en dicho tejido. En algunos casos, se proporcionan métodos para inhibir la actividad de ERK en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de ERK en dicho organismo. En algunos casos, se proporcionan métodos para inhibir la actividad de ERK en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de ERK en dicho animal. En algunos casos, se proporcionan métodos para inhibir la actividad de ERK en un mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de ERK en dicho mamífero. En algunos casos, se proporcionan métodos para inhibir la actividad de ERK en un ser humano poniendo en contacto dicho ser humano con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de ERK en dicho ser humano. La presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad mediada por la actividad de ERK en un sujeto con necesidad de tal

tratamiento.

En el presente documento también se describen métodos para terapias de combinación en los que un agente conocido por modular otras rutas, u otros componentes de la misma ruta, o incluso conjuntos de solapamiento de enzimas diana se usan en combinación con un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo. En un ejemplo, tal terapia incluye, pero no se limita a, la combinación de uno o más compuestos de la invención con agentes quimioterapéuticos, anticuerpos terapéuticos, y tratamiento con radiación, para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

En un ejemplo, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención Deben presentar actividad simétrica o aditiva cuando se administran en combinación con agentes que inhiben la producción o actividad de IgE. Tal combinación puede reducir el efecto indeseado de alto nivel de IgE asociado con el uso de uno o más inhibidores de ERK, si tal efecto se produce. Esto puede ser útil en el tratamiento de trastornos autoinmunes e inflamatorios (AIID) tales como artritis reumatoide.

Para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, los compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas se pueden usar en combinación con fármacos prescritos comúnmente que incluyen, pero no se limitan a, Enbrel®, Remicade®, Humira®, Avonex®, y Rebif®. Para el tratamiento de enfermedades respiratorias, los compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas se pueden administrar en combinación con fármacos prescritos comúnmente que incluyen, pero no se limitan a, Xolair®, Advair®, Singular®, y Spiriva®.

Los compuestos de la invención se pueden formular o administrar en conjunto con otros agentes que actúan para aliviar los síntomas de afecciones inflamatorias tales como encefalomiелitis, asma, y las otras enfermedades que se describen en el presente documento. Estos agentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), por ejemplo ácido acetilsalicílico; ibuprofeno; naproxeno; indometacina; nabumetona; tolmetina; etc. Los corticosteroides se usan para reducir la inflamación y suprimir la actividad del sistema inmune. El fármaco más comúnmente prescrito de este tipo es la Prednisona. En algunos individuos con lupus también pueden ser útiles Cloroquina (Aralen) o hidroxiclороquina (Plaquenil). En la mayoría de las ocasiones se prescriben para síntomas cutáneos y de articulaciones de lupus. Azatioprina (Imuran) y ciclofosfamida (Cytosan) suprimen la inflamación y tienden a suprimir el sistema inmune. Otros agentes, por ejemplo metotrexato y ciclosporina se usan para controlar los síntomas del lupus. Los anticoagulantes se usan para evitar que la sangre se coagule rápidamente. Éstos varían desde aspirina a dosis muy bajas que evita que las plaquetas se queden, a heparina/cumadina.

En el presente documento también se describen métodos y composiciones farmacéuticas para inhibir el crecimiento anómalo de células en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo, en combinación con una cantidad de un agente anticancerígeno (por ejemplo, un agente quimioterapéutico). En la actualidad se conocen muchos agentes quimioterapéuticos en la técnica y se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención.

En algunos casos, el agente quimioterapéutico se selecciona entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos de intercalado, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, codificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores del angiogénesis, y anti-andrógenos.

Los ejemplos no limitantes son agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos, y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec® (Mesilato de Imatinib), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa® (gefitinib), y Adriamicina así como un hospedador de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN™); sulfonatos de alquilo tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocuaona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenomelamina, trietienfosforamida, trietilentiofosfaoramida y trimetilolomelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafacina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisininas, actinomycinina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomycinina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, Casodex™, cromomicinas, dactinomycinina, daumorrubicina, detorrubicina, esorubicina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; refuerzo de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina;

diaziacuona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglucid; nitrato de galio; hidroxiaurea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK.R™; razoxano; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico acid; triaziacuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los mencionados anteriormente. Como acondicionadores celulares quimioterapéuticos es también se incluyen como adecuados los agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores tales como antiestrógenos incluyendo por ejemplo tamoxifeno, (Nolvadex™), raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de aromatasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY 117018, onapristona, y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO). Cuando se desee, los compuestos o o composición farmacéutica de la presente invención se pueden usar en combinación con fármacos anticancerígenos comúnmente prescritos tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, abagovomab, acridina carboxamida, adecatumumab, 17-n-Alilamino-17-demetoxigeldanamicina, alfaradina, alvocidib, 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, amonafida, antracenodiona, inmunotoxinas anti-CD22, agentes antineoplásicos, hierbas antitumorogénicas, apazicuona, atiprimod, azatioprina, belotecán, bendamustina, BIBW 2992, biricodar, brostalicina, briostatina, sulfoximina de butionina, CBV (quimioterapia), calculina, agentes antineoplásicos no específicos del ciclo celular, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitrucina, enocitabina, epotilona, eribulina, everolimus, exatecán, exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, régimen de quimioterapia con ICE, IT-101, imexón, imiquimod, indolocarbazol, irofulveno laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecán, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatino, olaparib, ortataxel, PAC-1, papaya, pixantrona, inhibidor del proteasoma, rebecamicina, resiquimod, rubitecán, SN-38, salinosporamida A, sapacitabina, Stanford V, swainsonina, talaporfina, tariquidar, tegafur-uracilo, temodar, tesetaxel, tetranitrato de triplatino, tris(2-cloroetil)amina, troxacitabina, uramustina, vadimezán, vinflunina, ZD6126, y zosuquidar.

En el presente documento también se describe un método para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento, en combinación con terapia de radiación para inhibir el crecimiento de células anómalas o para tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. En la técnica se conocen técnicas para administrar la terapia de radiación, y estas técnicas se pueden usar en la terapia de combinación que se describe en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en la presente terapia de combinación se puede determinar como se describe en el presente documento.

La terapia de radiación se puede administrar a través de uno de varios métodos, o una combinación de métodos, que incluyen, pero no se limitan a, terapia de haz externo, terapia de radiación interna, radiación con implante, radiocirugía estereotáctica, terapia de radiación sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiterapia", como se usa en el presente documento, se refiere a terapia de radiación que se administra con un material radiactivo espacialmente limitado insertado en el organismo en o cerca de un tumor o sitio de enfermedad tisular proliferativa. El término pretende incluir sin limitación la exposición a isótopos radiactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, e isótopos radiactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como acondicionador celular de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitante, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 en forma de una fuente sólida, I-125 en forma de una fuente sólida, u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma, u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido preparado a partir de cualquier solución de radionúclido(s), por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o se puede producir un fluido radiactivo usando una suspensión de un fluido adecuado que contiene partículas pequeñas de radionúclidos sólidos, tales como Au-198, Y-90. Además, el(los) radionúclido(s) se pueden incorporar en un gel o en microesferas radiactivas.

Sin quedar limitados a teoría alguna, los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anómalas serían más sensibles al tratamiento con radiación con los fines de destruirlas y/o inhibir el crecimiento de tales células. En el presente documento se describe un método para sensibilizar células anómalas en un mamífero al tratamiento con radiación que comprende la administración al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo, cantidad que es eficaz para la sensibilización de células anómalas al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal, o solvato en el presente método se puede determinar de acuerdo con los medios para establecer cantidades eficaces de tales compuestos que se describen en el presente documento.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes antiangiogénesis, inhibidores de transducción de señales, agentes antiproliferativos, inhibidores de glicólisis, o inhibidores de autofagia.

Los agentes anti-angiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteínasa 2 de matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteínasa 9 de matriz), e inhibidores de COX-11 (ciclooxigenasa 11), se pueden usar en conjunto con un compuesto de la invención y composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento. Los agentes anti-angiogénesis incluyen, por ejemplo, rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib, y bevacizumab. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de metaloproteínasa de matriz útiles se describen en el documento WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), documento WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), Solicitud de Patente Europea N.º 97304971,1 (presentada el 8 de julio de 1997), Solicitud de Patente Europea N.º 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), documento WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), documento WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), documento WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), Publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), documento WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), documento WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), documento WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), Solicitud Internacional de PCT N.º PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), Solicitud de Patente Europea N.º 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), Solicitud de Patente de Gran Bretaña N.º 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.863.949 (presentada el 26 de enero de 1999), documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.861.510 (emitida el 19 de enero de 1999), y Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferentes son aquellos que tienen poca actividad con ninguna actividad de inhibición de MMP-1. Son más preferentes aquellos que inhiben de forma selectiva a MMP-2 y/o AMP-9 con respecto a las otras metaloproteínasas de matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la invención son AG-3340, RO 32-3555, y RS 13-0830.

Los inhibidores de autofagia incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, 3-metiladenina, hidroxiclороquina (Plaquenil™), bafilomicina A1, 5-amino-4-imidazol carboxamida ribósido (AICAR), ácido okadaico, toxinas de algas supresoras de autofagia que inhiben proteína fosfatasa de tipo 2A o tipo 1, análogos de AMPc, y fármacos que elevan los niveles de AMPc tales como adenosina, LY204002, N6-mercaptopurina ribósido, y vinblastina. Además, también se puede usar ARNs i o antisentido que inhiben la expresión de proteínas que incluyen, pero no se limitan a, ATG5 (que están implicadas en autofagia).

En el presente documento también se describe un método y una composición farmacéutica para tratar una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo, o un derivado del mismo marcado isotópicamente, y una cantidad de uno o más agentes terapéuticos para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Los agentes a modo de ejemplo para su uso en aplicaciones en enfermedad cardiovascular son agentes antitrombóticos, por ejemplo, prostaciclina y salicilatos, agentes trombolíticos, por ejemplo, estreptoquinasa, uroquinasa, activador de plasminógeno tisular (TPA) y complejo activador de plasminógeno-estreptoquinasa anisolado (APSAC), agentes antiplaquetarios, por ejemplo, ácido acetilsalicílico (ASA) y clopidrogel, agentes vasodilatadores, por ejemplo, nitratos, fármacos bloqueantes de los canales de calcio, agentes antiproliferativos, por ejemplo, colchicina y agentes alquilantes, agentes intercalantes, factores moduladores del crecimiento tales como interleuquinas, factor beta de crecimiento transformante y congéneres del factor de crecimiento obtenido a partir de plaquetas, anticuerpos monoclonales dirigidos contra factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos, y otros agentes que pueden modular el tono vascular, función, arteriosclerosis, y la respuesta de cicatrización a la lesión de vasos u órganos después de la intervención. En las composiciones o revestimientos comprendidos por la invención también se pueden incluir antibióticos. Además, se puede usar un revestimiento para efectuar una administración terapéutica de manera focal dentro de la pared vascular. Mediante la incorporación del agente activo en un polímero hinchable, el agente activo se liberará al hincharse el polímero.

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden formular o administrar en conjunto con barreras tisulares líquidas o sólidas también conocidas como lubricantes. Los ejemplos de barreras tisulares incluyen, pero no se limitan a, polisacáridos, poliglucanos, Seprafilm, Interceed y ácido hialurónico.

Los medicamentos que se pueden administrar en conjunto con los compuestos que se describen en el presente documento incluyen cualquier fármaco adecuado que se pueda administrar de forma útil mediante inhalación por ejemplo, agentes analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina, preparaciones anginales, por ejemplo diltiazem; agentes antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato, ketotifeno o nedocromilo; agentes antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomycin, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; agentes antihistamínicos, por ejemplo metapirileno; agentes antiinflamatorios, por ejemplo beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredano, acetónido de triamcinolona o fluticasone; agentes antitusivos, por ejemplo, noscapina; agentes broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina,

metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (-)-4-amino-3,5-dicloro- α -[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]-amino]metil]bencenometanol; agentes diuréticos, por ejemplo amilorida; agentes anticolinérgicos por ejemplo ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas por ejemplo aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo insulina o glucagón. Para una persona con experiencia en la materia será evidente que, cuando sea apropiado, los medicamentos se pueden usar en forma de sales (por ejemplo, como sales de metal alcalino o amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

Otros agentes terapéuticos a modo de ejemplo útiles para una terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, agentes como se ha descrito anteriormente, terapia de radiación, h antagonistas de hormonas, hormonas y sus factores de liberación, fármacos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y progestinas, andrógenos, hormona adrenocorticotrópica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acciones de las hormonas adrenocorticales, insulina, agentes hipoglucémicos orales, y la farmacología del páncreas endocrino, agentes que influyen en la calcificación y la renovación ósea: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas tales como vitaminas hidrosolubles, complejo vitamínico B, ácido ascórbico, vitaminas liposolubles, vitaminas A, K, y E, factores de crecimiento, citoquinas, quimioquinas, agonistas y antagonistas del receptor muscarínico, agentes anticolinesterasa; agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o los ganglios autónomos; catecolaminas, fármacos simpaticomiméticos, y agonistas o antagonistas del receptor adrenérgico, y agonistas y antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

Los agentes terapéuticos también pueden incluir agentes para dolor e inflamación tales como histamina y antagonistas de histamina, bradiquinina y antagonistas de bradiquinina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), lipídicas que se generan mediante biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de los fosfolípidos de membrana, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa inducible, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 inducible, autacoides, hormonas paracrinas, somatostatina, gastrina, citoquinas que median interacciones implicadas en las respuestas inmunitarias humoral y celular, autacoides obtenidos a partir de lípidos, eicosanoides, agonistas β -adrenérgicos, ipratropio, glucocorticoides, metilxantinas, bloqueantes de canales de sodio, agonistas de receptor opioide, bloqueantes de los canales de calcio, estabilizantes de membrana e inhibidores de leucotrienos.

Los agentes terapéuticos adicionales contemplados en el presente documento incluyen diuréticos, vasopresina, agentes que influyen en la conservación renal del agua, renina, angiotensina, agentes útiles en el tratamiento de la isquemia de miocardio, agentes antihipertensivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de β -adrenérgico, agentes para el tratamiento de hipercolesterolemia, y agentes para el tratamiento de dislipidemia.

Otros agentes terapéuticos contemplados incluyen fármacos usados para el control de la acidez gástrica, agentes para el tratamiento de úlceras pépticas, agentes para el tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico, agentes procinéticos, antieméticos, agentes usados en el síndrome de intestino irritable, agentes usados para diarrea, agentes usados para estreñimiento, agentes usados para enfermedad inflamatoria del intestino, agentes usados para enfermedad biliar, agentes usados para enfermedad pancreática. Los agentes terapéuticos usados para tratar infecciones protozoarias, fármacos usados para tratar malaria, amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis, y/o leishmaniasis, y/o fármacos usados en la quimioterapia de helmintiasis. Otros agentes terapéuticos incluyen agentes antimicrobianos, sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol quinolonas, y agentes para infecciones del tracto urinario, penicilinas, cefalosporinas, y otros, antibióticos β -lactámicos, un agente que contiene un aminoglucósido, inhibidores de la síntesis de proteínas, fármacos usados en la quimioterapia de tuberculosis, enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium*, y lepra, agentes antifúngicos, agentes antivirales incluyendo agentes no retrovirales y agentes retrovirales.

Los ejemplos de anticuerpos terapéuticos que se pueden combinar con un compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos anti-receptor de tirosina quinasa (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), anticuerpos anti CD20 (rituximab, tositumomab), y otros anticuerpos tales como alemtuzumab, bevacizumab, y gemtuzumab.

Además, en el presente documento los agentes terapéuticos usados para inmunomodulación, tales como inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, tolerógenos, e inmunoestimuladores están contemplados con los métodos. Además, agentes terapéuticos que actúan sobre la sangre y los órganos formadores de sangre, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, minerales, y vitaminas, fármacos anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios.

Los agentes terapéuticos adicionales que se pueden combinar con un compuesto de la invención se pueden encontrar en "The Pharmacological Basis of Therapeutics" de Goodman y Gilman, Décima Edición editada por Hardman, Limbird y Gilman o en el Physician's Desk Reference.

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar en combinación con los agentes que se desvelan en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que se esté tratando. Por lo tanto, en algunos casos, el uno o más compuestos de la invención se coadministrarán con otros agentes como se ha descrito anteriormente. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos que se describen en el presente documento se pueden administrar con el segundo agente de forma simultánea o por separado. Esta administración en combinación puede incluir administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, administración simultánea en formas de dosificación separadas, y administración separada. Es decir, un compuesto que se describe en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden formular juntos en la misma forma de dosificación y se pueden administrar de forma simultánea. Como alternativa, un compuesto de la invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden administrar de forma simultánea, en la que ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente invención se puede administrar seguido inmediatamente por y cualquiera de los agentes descritos anteriormente, o viceversa. En el protocolo de administración por separado, un compuesto de la invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden administrar separados por unos pocos minutos, o separados por unas pocas horas, o separados por unos pocos días.

La administración de los compuestos de la presente invención se puede realizar con cualquier método que permita la administración de los compuestos al sitio de acción. Una cantidad eficaz de un compuesto de la invención se puede administrar en dosis individual o en dosis múltiple con cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen utilidades similares, incluyendo las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía parenteral, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía oral, por vía tópica, como un agente inhalante, o por medio de un dispositivo impregnado o revestido tal como una endoprótesis vascular, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

La cantidad del compuesto administrado dependerá del mamífero que se trata, la gravedad del trastorno o la afección, la cantidad de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico prescriptor. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto equivaldría aproximadamente de 0,05 a 7 g/día, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo por división de tales dosis mayores en varias dosis pequeñas para administración a lo largo del día.

En algunos casos, un compuesto de la invención se administra en una dosis individual. Por lo general, tal administración será mediante inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, con el fin de introducir el agente rápidamente. Sin embargo, se pueden emplear otras rutas según sea apropiado. También se puede usar una dosis individual de un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una afección aguda.

En algunos casos, un compuesto de la invención se administra en múltiples dosis. La dosificación puede ser aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, o más de seis veces al día. La dosificación puede ser aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana, o una vez en días alternos. En otro ejemplo, un compuesto de la invención y otro agente se administran juntos de aproximadamente una vez al día a aproximadamente 6 veces al día. En otro ejemplo, la administración de un compuesto de la invención y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En otro caso más, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses, o un año. En algunos casos, se consigue y se mantiene una dosificación continua mientras sea necesario.

La administración de los agentes de la invención puede continuar mientras sea necesario. En algunos casos, un agente de la invención se administra durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, o 28 días. En algunos casos, un agente de la invención se administra durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 día. En algunos casos, un agente de la invención se administra crónicamente de forma continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

Cuando un compuesto de la invención se administra en una composición que comprende uno o más agentes, y el agente tiene una semivida más corta que el compuesto de la invención, las formas de dosificación unitaria del agente y el compuesto de la invención se pueden ajustar en concordancia.

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar en combinación con otros agentes desvelados en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que se vaya a tratar. Por lo tanto, en algunos casos, los uno o más compuestos de la invención se administran conjuntamente con otros agentes como se ha descrito anteriormente. En algunos casos, el otro agente es un agente anticancerígeno. Cuando se usan en una terapia de combinación, los compuestos que se describen en el presente documento se pueden administrar con el segundo agente simultáneamente, o por separado. La administración en combinación puede incluir administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, administración simultánea en formas de dosificación separadas, o administración separada. Es decir, un compuesto que se describe en el presente documento y cualquiera de los agentes que se han descrito anteriormente se pueden formular juntos en la

misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Alternativamente, un compuesto de la invención y cualquiera de los agentes que se han descrito anteriormente se pueden administrar simultáneamente, en la que ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente invención se puede administrar justo después de cualquiera de los agentes que se han descrito anteriormente, o viceversa. En el protocolo de administración separada, un compuesto de la invención y cualquiera de los agentes que se han descrito anteriormente se pueden administrar con unos pocos minutos de diferencia, unas pocas horas de diferencia, o unos pocos días de diferencia.

E. Composiciones farmacéuticas y kits

En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos que se desvelan en el presente documento. En algunos casos la invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos tales como trastornos hiperproliferativos que incluyen, pero no se limitan a, cánceres tales como leucemia mieloide aguda, linfoma, timo, cerebro, pulmón (NSCLC y/o SCLC), células escamosas, piel, ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, mesotelioma, mediastino, cavidad oral y orofaríngea, vejiga, gástrico, estómago, pancreático, vejiga, mama, cuello uterino, cabeza, cuello, renal, riñón, hígado, sistema hepatobiliar, intestino delgado, colon, recto, ano, próstata, colorrectal, endometrio, uretra, esofágico, testicular, ginecológico, pene, testículo, ovario, sistema endocrino, piel, tiroides, SNC, SNP, relacionado con SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), otros cánceres inducidos por virus, sarcomas de tejido blando y hueso, y melanomas de origen cutáneo e intraocular. Los cánceres incluyen tumores sólidos así como tumores malignos hematológicos. Además, se puede tratar un cáncer en cualquier estadio de progresión, tales como cánceres primarios, metastásicos, y recurrentes.

En algunos casos, dicha composición farmacéutica es para tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no cancerígeno tal como un tumor benigno, por ejemplo, pero no limitado a, para el tratamiento de una hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), mama, pulmón, riñón, páncreas, reestenosis, o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o afecciones relacionadas con una respuesta inmune perjudicial o nociva, sobreactiva e indeseable en un mamífero. Tal respuesta inmune indeseable puede estar asociada a o ser el resultado de, por ejemplo, asma, enfisema, bronquitis, psoriasis, alergia, anafilaxis, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra hospedador, y lupus eritematoso. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar para tratar otras enfermedades respiratorias que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades que afectan a los lóbulos del pulmón, la cavidad pleural, los tubos bronquiales, la tráquea, el tracto respiratorio superior, o los nervios y músculos responsables de la respiración.

En el presente documento también se describen composiciones para el tratamiento de insuficiencia multiorgánica.

En el presente documento también se describen composiciones para el tratamiento de enfermedades hepáticas (incluyendo diabetes), pancreatitis, enfermedades de la vesícula biliar (incluyendo cálculos biliares), o enfermedades renales (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) o dolor en un mamífero.

En el presente documento también se describe una composición para la prevención de implante de blastocitos en un mamífero.

En el presente documento también se describe una composición para tratar una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, que se puede manifestar como angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel 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 cáncer de ovario, mama, pulmón, pancreático, próstata, colon y epidermoide.

En el presente documento también se describen composiciones para el tratamiento de trastornos que implican agregación plaquetaria o adhesión plaquetaria, que incluyen, pero no se limitan a, síndrome de Bernard-Soulier, trombostenia de Glanzmann, síndrome de Scott, enfermedad de von Willebrand, síndrome de Hermansky-Pudlak, y síndrome plaquetario de Gray.

En algunos casos, se proporcionan composiciones para tratar una enfermedad que es una atrofia del músculo esquelético, o hipertrofia del músculo esquelético. En el presente documento también se describen composiciones para tratamiento de trastornos que incluyen, pero no se limitan a, los cánceres que se discuten en el presente documento, trastornos relacionados con trasplantes (por ejemplo, disminución de las tasas de rechazo, enfermedad de injerto frente al hospedador, etc.), esclerosis muscular (MS), trastornos alérgicos (por ejemplo, artritis, encefalomielitis alérgica) y otros trastornos relacionados con inmunosupresión, trastornos metabólicos (por ejemplo, diabetes), reducción del espesamiento íntimo después de lesión vascular, trastornos de proteínas mal plegadas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington,

fibrosis quística, degeneración macular, retinitis pigmentosa, y trastornos por priones). Los trastornos también incluyen síndromes de hamartomas, tales como esclerosis tuberosa y enfermedad de Cowden (también denominada síndrome de Cowden y síndrome de hamartoma múltiple).

5 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica para tratar trastornos oftálmicos. La composición se formula para administración ocular y contiene una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéutico adecuado para administración ocular. Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para administración ocular se pueden presentar como formas de dosificación discretas, tales como gotas o pulverizaciones que contienen cada una una cantidad predeterminada de un ingrediente activo, una
10 solución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite. Las gotas oculares se pueden preparar por disolución del ingrediente activo en una solución acuosa estéril tal como solución salina fisiológica, solución tamponada, etc., o por combinación de composiciones en polvo que se disuelven antes de su uso. Se pueden seleccionar otros vehículos, que se conocen en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a: solución salina equilibrada, solución salina, poliéteres solubles en agua tales como polietilenglicol, polivinilos, tales como alcohol polivinílico y povidona, derivados de celulosa tales como metilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa, derivados del petróleo tales como aceite mineral y vaselina blanca, grasas animales tales como lanolina, polímeros de ácido acrílico tales como gel de carboxipolimetileno, grasas vegetales tales como aceite de cacahuete y polisacáridos tales como dextranos, y glicosaminoglicanos tales como hialuronato sódico. Si se desea, se pueden añadir aditivos usados habitualmente en las gotas oculares. Tales
20 aditivos incluyen agentes de isotonización (por ejemplo, cloruro sódico, etc.), agentes de tamponamiento (por ejemplo, ácido bórico, monohidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato sódico, etc.), conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, clorobutanol, etc.), espesantes (por ejemplo, sacáridos tales como lactosa, manitol, maltosa, etc.; por ejemplo, ácido hialurónico o sus sales tales como hialuronato sódico, hialuronato potásico, etc.; por ejemplo, mucopolisacáridos tales como sulfato de condroitina, etc.; por ejemplo, poliacrilato sódico, polímero de carboxivinilo, poliacrilato reticulado, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropil celulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la materia).

30 Las composiciones farmacéuticas objeto se formulan por lo general para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo. Cuando se desee, las composiciones farmacéuticas contienen una sal farmacéuticamente aceptable y/o un complejo de coordinación de la misma, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, vehículos, incluyendo diluyentes sólidos inertes y cargas, diluyentes, incluyendo solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la
35 permeación, solubilizantes y adyuvantes.

Las composiciones farmacéuticas objeto se pueden administrar solas o en combinación con uno o más de otros agentes, que también se administran por lo general en forma de composiciones farmacéuticas. Cuando se desee, los uno o más compuestos de la invención y el otro u otros agentes se pueden mezclar en una preparación o ambos
40 componentes se pueden formular en preparaciones separadas para usarlos en combinación por separado o al mismo tiempo.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más compuestos que se proporcionan en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es menor de un 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 %, o un 0,0001 % p/p, p/v o v/v.

50 En algunas realizaciones, la concentración de uno o más compuestos que se proporcionan en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es mayor de un 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19,75 %, 19,50 %, 19,25 %, 19 %, 18,75 %, 18,50 %, 18,25 %, 18 %, 17,75 %, 17,50 %, 17,25 %, 17 %, 16,75 %, 16,50 %, 16,25 %, 16 %, 15,75 %, 15,50 %, 15,25 %, 15 %, 14,75 %, 14,50 %, 14,25 %, 14 %, 13,75 %, 13,50 %, 13,25 %, 13 %, 12,75 %, 12,50 %, 12,25 %, 12 %, 11,75 %, 11,50 %, 11,25 %, 11 %, 10,75 %, 10,50 %, 10,25 %, 10 %, 9,75 %, 9,50 %, 9,25 %, 9 %, 8,75 %, 8,50 %, 8,25 %, 8 %, 7,75 %, 7,50 %, 7,25 %, 7 %, 6,75 %, 6,50 %, 6,25 %, 6 %, 5,75 %, 5,50 %, 5,25 %, 5 %, 4,75 %, 4,50 %, 4,25 %, 4 %, 3,75 %, 3,50 %, 3,25 %, 3 %, 2,75 %, 2,50 %, 2,25 %, 2 %, 1,75 %, 1,50 %, 1,25 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 %, o un 0,0001 % p/p, p/v, o v/v.

60 En algunas realizaciones, la concentración de uno o más compuestos que se proporcionan en las composiciones farmacéuticas de la presente invención está en el intervalo de aproximadamente un 0,0001 % a aproximadamente un 50 %, de aproximadamente un 0,001 % a aproximadamente un 40 %, de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 30 %, de aproximadamente un 0,02 % a aproximadamente un 29 %, de aproximadamente un 0,03 % a aproximadamente un 28 %, de aproximadamente un 0,04 % a aproximadamente un 27 %, de
65 aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 26 %, de aproximadamente un 0,06 % a aproximadamente un

- 25 %, de aproximadamente un 0,07 % a aproximadamente un 24 %, de aproximadamente un 0,08 % a aproximadamente un 23 %, de aproximadamente un 0,09 % a aproximadamente un 22 %, de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 21 %, de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 20 %, de aproximadamente un 0,3 % a aproximadamente un 19 %, de aproximadamente un 0,4 % a aproximadamente un 18 %, de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 17 %, de aproximadamente un 0,6 % a aproximadamente un 16 %, de aproximadamente un 0,7 % a aproximadamente un 15 %, de aproximadamente un 0,8 % a aproximadamente un 14 %, de aproximadamente un 0,9 % a aproximadamente un 12 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % p/p, p/v o v/v.
- 10 En algunas realizaciones, la concentración de uno o más compuestos que se proporcionan en las composiciones farmacéuticas de la presente invención está en el intervalo de aproximadamente un 0,001 % a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 0,02 % a aproximadamente un 4,5 %, de aproximadamente un 0,03 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 0,04 % a aproximadamente un 3,5 %, de aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 3 %, de aproximadamente un 0,06 % a aproximadamente un 2,5 %, de aproximadamente un 0,07 % a aproximadamente un 2 %, de aproximadamente un 0,08 % a aproximadamente un 1,5 %, de aproximadamente un 0,09 % a aproximadamente un 1 %, de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 0,9 % p/p, p/v o v/v.
- 15 En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más compuestos que se proporcionan en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es menor o igual de 10 g, 9,5 g, 9,0 g, 8,5 g, 8,0 g, 7,5 g, 7,0 g, 6,5 g, 6,0 g, 5,5 g, 5,0 g, 4,5 g, 4,0 g, 3,5 g, 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g, 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0009 g, 0,0008 g, 0,0007 g, 0,0006 g, 0,0005 g, 0,0004 g, 0,0003 g, 0,0002 g, o 0,0001 g.
- 20 En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más compuestos que se proporcionan en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es mayor de 0,0001 g, 0,0002 g, 0,0003 g, 0,0004 g, 0,0005 g, 0,0006 g, 0,0007 g, 0,0008 g, 0,0009 g, 0,001 g, 0,0015 g, 0,002 g, 0,0025 g, 0,003 g, 0,0035 g, 0,004 g, 0,0045 g, 0,005 g, 0,0055 g, 0,006 g, 0,0065 g, 0,007 g, 0,0075 g, 0,008 g, 0,0085 g, 0,009 g, 0,0095 g, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g, 0,025 g, 0,03 g, 0,035 g, 0,04 g, 0,045 g, 0,05 g, 0,055 g, 0,06 g, 0,065 g, 0,07 g, 0,075 g, 0,08 g, 0,085 g, 0,09 g, 0,095 g, 0,1 g, 0,15 g, 0,2 g, 0,25 g, 0,3 g, 0,35 g, 0,4 g, 0,45 g, 0,5 g, 0,55 g, 0,6 g, 0,65 g, 0,7 g, 0,75 g, 0,8 g, 0,85 g, 0,9 g, 0,95 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5 g, 3 g, 3,5 g, 4 g, 4,5 g, 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5 g, 7 g, 7,5 g, 8 g, 8,5 g, 9 g, 9,5 g, o 10 g.
- 25 En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más compuestos de la invención está en el intervalo de 0,0001-10 g, 0,0005-9 g, 0,001-8 g, 0,005-7 g, 0,01-6 g, 0,05-5 g, 0,1-4 g, 0,5-4 g, o 1-3 g.
- 30 Los compuestos de acuerdo con la invención son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de humanos adultos, dosificaciones de 0,01 a 1000 mg por día, de 0,1 a 500 mg, de 0,5 a 100 mg, de 1 a 50 mg por día, de 2 a 40 mg por día, de 3 a 30 mg por día, de 4 a 20 mg por día, y de 5 a 10 mg por día son ejemplos de dosificaciones que se pueden usar. La dosificación exacta dependerá de la ruta de administración, la forma en que se administra el compuesto, el sujeto que se va a tratar, el peso corporal del sujeto que se va a tratar, y la preferencia y experiencia del médico asistente.
- 35 Una composición farmacéutica de la invención contiene por lo general un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un complejo de coordinación de la misma, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, vehículos, que incluyen, pero no se limitan a, diluyentes sólidos inertes y cargas, diluyentes, solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la premiación, solubilizantes y adyuvantes.
- 40 A continuación se describen composiciones farmacéuticas a modo de ejemplo no limitantes y métodos para preparar las mismas.
- 45 En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral que contiene un compuesto de la invención, y un excipiente farmacéutico adecuado para administración oral.
- 50 En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene: (i) una cantidad eficaz de un compuesto de la invención; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de un segundo agente; y (iii) un excipiente farmacéutico adecuado para administración oral. En algunas realizaciones, la composición contiene además: (iv) una cantidad eficaz de un tercer agente.
- 55 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede ser una composición farmacéutica líquida adecuada para administración oral. Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para administración oral pueden estar presentes como formas de dosificación discretas, tales como cápsulas, obleas, o comprimidos, o líquidos o pulverizaciones de aerosol que contienen cada una una cantidad predeterminada de un ingrediente activo en forma de un polvo o gránulos, una solución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión
- 60
- 65

de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite. Tales formas de dosificación se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mediante mezcla uniforme e íntima del ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si fuera necesario, conformación del producto en la presentación deseada. Por ejemplo, un comprimido se puede preparar por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos formados por compresión se pueden preparar por compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un excipiente tal como, pero no limitado a, un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte, y/o un tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeado en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

La presente invención incluye además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden un ingrediente activo, dado que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, el agua se puede añadir (por ejemplo, un 5 %) en las técnicas farmacéuticas como medio de simulación de almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la semivida o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad o baja humectación. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención que contienen lactosa se pueden hacer anhidras si se espera un contacto considerable con humedad y/o humectación durante la fabricación, envasado, y/o almacenamiento. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de un modo tal que se mantenga su naturaleza anhidra. Por lo tanto, las composiciones anhidras se pueden envasar usando materiales conocidos por prevenir la exposición al agua de un modo tal que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Algunos ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, películas delgadas metálicas selladas herméticamente, plástico o similar, recipiente de dosis unitaria, envases de blíster, y envases de tira.

Un ingrediente activo se puede combinar en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas de formación de compuestos convencionales. El vehículo puede tener una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. En la preparación de las composiciones para una forma de dosificación oral, se pueden emplear como vehículo cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares en el caso de preparaciones líquidas orales (tales como suspensiones, soluciones, y elixires) o aerosoles; o se pueden usar vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes disgregantes en el caso de preparaciones sólidas orales, en algunas realizaciones sin emplear el uso de lactosa. Por ejemplo, los vehículos adecuados incluyen polvos, cápsulas, y comprimidos, con las preparaciones orales sólidas. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

Los aglutinantes adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma de guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetil celulosa, celulosa microcristalina, y las mezclas de los mismos.

Algunos ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que se desvelan en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y las mezclas de las mismas.

Se pueden usar disgregantes en la composición de la invención para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Demasiada cantidad de disgregante puede producir comprimidos que se pueden disgregar en la botella. Demasiada poca cantidad puede ser insuficiente para que se produzca la disgregación y de ese modo puede alterar la tasa y el grado de liberación del ingrediente o ingredientes activos de la forma de dosificación. De ese modo, se puede usar una cantidad suficiente de disgregante que no es ni demasiado poca ni demasiada cantidad para alterar de forma perjudicial la liberación del ingrediente o ingredientes activos para formar las formas de dosificación de los compuestos que se desvelan en el presente documento. La cantidad de disgregante usada puede variar basándose en el tipo de formulación y el modo de administración, y se puede discernir fácilmente por los expertos habituales en la materia. Se puede usar en la composición farmacéutica de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 15 por ciento en peso de disgregante, o de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 5 por ciento en peso de disgregante. Los disgregantes que se pueden usar para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilin potasio, almidón glicolato sódico, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas o las mezclas de los mismos.

Los lubricantes que se pueden usar para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laurato de etilo, goma de agar, o las mezclas de los mismos. Algunos lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide, un aerosol coagulado de sílice sintética, o las mezclas de los mismos. Un lubricante se puede añadir opcionalmente en una cantidad de menos de aproximadamente un 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

10 Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo en los mismos se puede combinar con diversos agentes edulcorantes y aromatizantes, materiales de coloración o colorantes y, si se desea, agentes emulgentes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

15 Los comprimidos pueden estar sin revestir o revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida a lo largo de un periodo prolongado de tiempo. Por ejemplo, se puede emplear un material de liberación temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden estar presentes formulaciones para uso oral en forma de cápsulas de gelatina dura en las que 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 de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio aceitoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Los tensioactivos que se pueden usar para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos hidrófilos, tensioactivos lipófilos, y las mezclas de los mismos. Es decir, se puede emplear una mezcla de tensioactivos hidrófilos, se puede emplear una mezcla de tensioactivos lipófilos, o se puede emplear una mezcla de al menos un tensioactivo hidrófilo y al menos un tensioactivo lipófilo.

30 Un tensioactivo hidrófilo adecuado puede tener generalmente un valor de HLB de al menos 10, mientras que los tensioactivos lipófilos adecuados pueden tener generalmente un valor de HLB menor o igual de aproximadamente 10. Un parámetro empírico usado para caracterizar la hidrofiliidad e hidrofobicidad relativa de los compuestos anfífilos no iónicos es el equilibrio hidrófilo-lipófilo (valor de "HLB", *hydrophilic-lipophilic balance*). Los tensioactivos con valores de HLB inferiores son más lipófilos o hidrófobos, y tienen mayor solubilidad en aceites, mientras que los tensioactivos con valores de HLB superiores son más hidrófilos, y tienen mayor solubilidad en soluciones acuosas.

35 Los tensioactivos hidrófilos se considera que son generalmente los compuestos que tienen un valor de HLB mayor de aproximadamente 10, así como compuestos aniónicos, catiónicos, o zwitteriónicos para los que la escala de HLB no es generalmente aplicable. De forma análoga, los tensioactivos lipófilos (es decir, hidrófobos) son compuestos que tienen un valor de HLB menor o igual de aproximadamente 10. Sin embargo, el valor de HLB de un tensioactivo es meramente una guía aproximada usada generalmente para permitir la formulación de emulsiones industriales, farmacéuticas, y cosméticas.

45 Los tensioactivos hidrófilos pueden ser iónicos o no iónicos. Algunos tensioactivos iónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales de alquilamonio; sales del ácido fusídico; derivados de ácidos grasos de aminoácidos, oligopéptidos, y polipéptidos; derivados de glicerina de aminoácidos, oligopéptidos, y polipéptidos; lecitinas y lecitinas hidrogenadas; lisolecitinas y lisolecitinas hidrogenadas; fosfolípidos y derivados de los mismos; lisofosfolípidos y derivados de los mismos; sales de ésteres de ácidos grasos de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato sódico; lactilatos de acilo; ésteres de ácido tartárico mono y diacetilados de mono y diglicéridos; mono y diglicéridos succinados; ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos; y las mezclas de los mismos.

50 Dentro del grupo mencionado anteriormente, los tensioactivos iónicos incluyen, a modo de ejemplo: lecitinas, lisolecitina, fosfolípidos, lisofosfolípidos y derivados de los mismos; sales de ésteres de ácidos grasos de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato sódico; lactilatos de acilo; ésteres de ácido tartárico mono y diacetilados de mono y diglicéridos; mono y diglicéridos succinados; ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos; y las mezclas de los mismos.

60 Los tensioactivos iónicos pueden ser formas ionizadas de lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, ésteres lactílicos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato, lactilato de estearoil, monoglicéridos succinados, ésteres de ácido tartárico mono/diacetilados de mono/diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono/diglicéridos, colilsarcosina, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, oleato, ricinoleato, linoleato, linolenato, estearato, lauril sulfato, teracecil sulfato, docusato, lauroil carnitinas, palmitoil carnitinas, miristoil carnitinas, y las sales y mezclas de los mismos.

65

Los tensioactivos no iónicos hidrófilos pueden incluir, pero no se limitan a, alquilglucósidos; alquilmaltósidos; alquiltioglicósidos; lauril macroglicéridos; polioxialquileno alquil éteres tales como polietilenglicol alquil éteres; polioxialquileno alquilfenoles tales como polietilenglicol alquil fenoles; ésteres de ácidos grasos de polioxialquileno alquil fenol tales como monoésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol; ésteres de ácidos grasos de poliglicerol; ésteres de ácidos grasos de polioxialquileno sorbitán tales como ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán; productos hidrófilos de transesterificación de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos, y esteroides; polioxietileno esteroides, derivados, y análogos de los mismos; vitaminas polioxietiladas y derivados de las mismas; copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno; y las mezclas de los mismos; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán y productos hidrófilos de transesterificación de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en triglicéridos, aceites vegetales, y a aceites vegetales hidrogenados. El poliol puede ser glicerol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, propilenglicol, pentaeritritol, o un sacárido.

Otros tensioactivos no iónicos hidrófilos incluyen, sin limitación, laurato de PEG-10, laurato de PEG-12, laureato de PEG-20, laurato de PEG-32, dilaurato de PEG-32, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15, oleato de PEG-20, dioleato de PEG-20, oleato de PEG-32, oleato de PEG-200, oleato de PEG-400, estearato de PEG-15, diestearato de PEG-32, estearato de PEG-40, estearato de PEG-100, dilaurato de PEG-20, trioleato de PEG-25 glicerilo, dioleato de PEG-32, laurato de PEG-20 glicerilo, laurato de PEG-30 glicerilo, estearato de PEG-20 glicerilo, oleato de PEG-20 glicerilo, oleato de PEG-30 glicerilo, laurato de PEG-30 glicerilo, laurato de PEG-40 glicerilo, PEG-40 aceite de núcleo de palma, PEG-50 aceite de ricino hidrogenado, PEG-40 aceite de ricino, PEG-35 aceite de ricino, PEG-60 aceite de ricino, PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, PEG-60 aceite de ricino hidrogenado, PEG-60 aceite de maíz, glicéridos de caprato/caprilato de PEG-6, glicéridos de caprato/caprilato de PEG-8, laurato de poligliceril-10, PEG-30 colesterol, PEG-25 fitosterol, PEG-30 esteroles de soja, trioleato de PEG-20, oleato de PEG-40 sorbitán, laurato de PEG-80 sorbitán, polisorbato 20, polisorbato 80, POE-9 lauril éter, POE-23 lauril éter, POE-10 oleil éter, POE-20 oleil éter, POE-20 estearil éter, succinato de tocoferil PEG-100, PEG-24 colesterol, oleato de poliglicerilo-10, Tween 40, Tween 60, monostearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, serie de PEG 10-100 nonil fenol, serie de PEG 15-100 octil fenol, y poloxámeros.

Algunos tensioactivos lipófilos adecuados incluyen, únicamente a modo de ejemplo: alcoholes grasos; ésteres de ácidos grasos de glicerol; ésteres de ácidos grasos de glicerol acetilados; ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de sorbitán; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán; esteroides y derivados de esteroides; esteroides y derivados de esteroides polioxietilados; polietilenglicol alquil éteres; ésteres de azúcares; ésteres de azúcares; derivados de ácido láctico de mono y diglicéridos; productos hidrófobos de transesterificación de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroides; vitaminas/derivados de vitaminas solubles en aceites; y las mezclas de los mismos. Dentro de este grupo, los tensioactivos lipófilos preferentes incluyen ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, y las mezclas de los mismos, o son productos hidrófobos de transesterificación de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, y triglicéridos.

En una realización, la composición puede incluir un solubilizante para asegurar una buena solubilización y/o disolución del compuesto de la presente invención y para minimizar la precipitación del compuesto de la presente invención. Esto puede ser especialmente importante para composiciones para uso no oral, por ejemplo, composiciones para inyección. También se puede añadir un solubilizante para aumentar la solubilidad del fármaco hidrófilo y/o otros componentes, tales como tensioactivos, o para mantener la composición como una solución o dispersión estable u homogénea.

Algunos ejemplos de solubilizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: alcoholes y polioles, tales como etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiolos y los isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcitol, dimetil isosorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, hidroxipropil metilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrinas; éteres de polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6000, tales como alcohol tetrahidrofurfurílico PEG éter (glicofuro) o metoxi PEG; amidas y otros compuestos que contienen nitrógeno tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, 8-caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxialquilpirrolidona, N-alquimpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona; ésteres tales como propionato de etilo, citrato de tributilo, acetyl citrato de trietilo, acetyl citrato de tributilo, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, ϵ -caprolactona e isómeros de la misma, δ -valerolactona e isómeros de la misma, β -butirolactona e isómeros de la misma; y otros solubilizantes conocidos en la técnica, tales como dimetil acetamida, dimetil isosorbida, N-metil pirrolidona, monoctanoína, dietilenglicol monoetil éter, y agua.

También se pueden usar mezclas de solubilizantes. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietil pirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil ciclodextrinas, etanol, polietilenglicol 200-100, glicofuro, transcitol, propilenglicol, y dimetil isosorbida. Los solubilizantes particularmente preferentes incluyen sorbitol,

glicerol, triacetina, alcohol etílico, PEG-400, glicofurol y propilenglicol.

La cantidad de solubilizante que se puede incluir no se limita de forma particular. La cantidad de un solubilizante dado puede estar limitada a una cantidad bioaceptable, que se puede determinar fácilmente por el experto en la materia. En algunas circunstancias, puede ser ventajoso incluir cantidades de solubilizantes muy en exceso de las cantidades bioaceptables, por ejemplo para maximizar la concentración del fármaco, retirándose el exceso de solubilizante antes de proporcionar la composición a un sujeto usando técnicas convencionales, tales como destilación o evaporación. De ese modo, si estuviera presente, el solubilizante puede estar en una proporción en peso de un 10 %, 25 %, 50 %, 100 %, o hasta aproximadamente un 200 % en peso, basado en el peso combinado del fármaco, y los demás excipientes. Si se desea, también se pueden usar cantidades muy bajas de solubilizante, tales como un 5 %, 2 %, 1 % o incluso menos. Por lo general, el solubilizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 100 %, más habitualmente de aproximadamente un 5 % a aproximadamente 25 % en peso.

La composición puede incluir además uno o más aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales aditivos y excipientes incluyen, sin limitación, eliminadores de adherencia, agentes antiespumantes, agentes de tamponamiento, polímeros, antioxidantes, conservantes, agentes quelantes, modificadores de la viscosidad, agentes de tonicidad, aromatizantes, colorantes, odorantes, opacificantes, agentes de suspensión, aglutinantes, cargas, plastificantes, lubricantes, y las mezclas de los mismos.

Además, se puede incorporar un ácido o una base a la composición para facilitar el procesamiento, para mejorar la estabilidad, o por otras razones. Algunos ejemplos de bases farmacéuticamente aceptables incluyen aminoácidos, ésteres de aminoácidos, hidróxido de amonio, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidrogenocarbonato sódico, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, silicato de aluminio sintético, hidrocalcita sintética, magnesio hidróxido de aluminio, diisopropiletilamina, etanolamina, etilendiamina, trietanolamina, trietilamina, triisopropanolamina, trimetilamina, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) y similares. También son adecuadas las bases que son sales de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido acético, ácido acrílico, ácido adipico, ácido algínico, ácido alcanosulfónico, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico, y similares. También se pueden usar sales de ácidos polipróticos, tales como fosfato sódico, hidrogenofosfato disódico, y dihidrogenofosfato sódico. Cuando la base es una sal, el catión puede ser cualquier catión conveniente y farmacéuticamente aceptable, tal como amonio, metales alcalinos, metales alcalinotérreos, y similares. Algunos ejemplos pueden incluir, pero no se limitan a, sodio, potasio, litio, magnesio, calcio y amonio.

Los ácidos adecuados son ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, y similares. Algunos ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido acrílico, ácido adipico, ácido algínico, ácidos alcanosulfónicos, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico y similares.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para inyección que contiene un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéutico adecuado para inyección. Los componentes y las cantidades de agentes en las composiciones son como se describen en el presente documento.

Las formas en las que las nuevas composiciones de la presente invención se pueden incorporar para administración mediante inyección incluyen suspensiones acuosas o de aceite, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de cacahuate, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

También se usan convencionalmente para inyección soluciones acuosas en solución salina. También se pueden emplear etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y las mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina, y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, para el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede conseguir mediante agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan por incorporación del compuesto de la presente invención en la cantidad requerida al disolvente apropiado con otros ingredientes diversos que se han enumerado anteriormente,

según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan por incorporación de diversos ingredientes activos esterilizados a un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos entre los que se han enumerado anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, ciertos métodos de preparación deseables son técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional desde una solución del mismo previamente filtrada hasta esterilidad.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para suministro transdérmico que contiene un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéutico adecuado para suministro transdérmico.

Las composiciones de la presente invención se pueden formular en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, o líquidas adecuadas para administración local o tópica, tales como geles, jaleas solubles en agua, cremas, lociones, suspensiones, espumas, polvos, suspensiones, pomadas, soluciones, aceites, pastas, supositorios, pulverizaciones, emulsiones, soluciones salinas, soluciones a base de dimetilsulfóxido (DMSO). En general, los vehículos con mayores densidades son capaces de proporcionar un área con una exposición prolongada a los ingredientes activos. Por el contrario, una formulación de solución puede proporcionar una exposición más inmediata del ingrediente activo al área seleccionada.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes sólidos o en fase de gel adecuados, que son compuestos que permiten un aumento de penetración, o ayudan al suministro de, las moléculas terapéuticas a través de la barrera de permeabilidad de la capa córnea de la piel. Existen muchas de estas moléculas potenciadoras de la penetración que son conocidas por los expertos habituales en la formulación tópica. Algunos ejemplos de tales vehículos y excipientes incluyen, pero no se limitan a, humectantes (por ejemplo, urea), glicoles (por ejemplo, propilenglicol), alcoholes (por ejemplo, etanol), ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), tensioactivos (por ejemplo, miristato de isopropilo y lauril sulfato sódico), pirrolidonas, monolaurato de glicerol, sulfóxidos, terpenos (por ejemplo, mentol), aminas, amidas, alcanos, alcanoles, agua, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

Otra formulación a modo de ejemplo emplea dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar infusión continua o discontinua de un compuesto de la presente invención en cantidades controladas, ya sea con o sin otro agente.

La construcción y el uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Véanse, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches se pueden construir para el suministro continuo, pulsante, o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o las mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, las composiciones se administran mediante la ruta respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Preferentemente, las composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede unir a una carpa de máscara facial, o una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Se pueden administrar composiciones de solución, suspensión, o polvo, preferentemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que suministran la formulación de una forma apropiada.

También se pueden preparar composiciones farmacéuticas a partir de las composiciones que se describen en el presente documento y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para administración sublingual, bucal, rectal, intraósea, intraocular, intranasal, epidural, o intraespinal. Las preparaciones para tales composiciones farmacéuticas se conocen bien en la técnica. Véanse, por ejemplo, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, décima edición, McGraw-Hill, 2002; Pratt y Taylor, eds., Principle of Drug Action, tercera edición, Churchill Livingstone, Nueva York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, novena edición, McGraw Hill, 2003ybg; Goodman y Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, décima edición, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20ª edición, Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, trigésimo segunda edición (The Pharmaceutical Press, Londres, 1999).

La administración de los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención se puede efectuar mediante cualquier método que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen rutas orales, rutas intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o infusión), administración tópica (por ejemplo, aplicación transdérmica), administración rectal, a través de suministro local mediante un catéter o endoprótesis vascular o a través de inhalación. Los compuestos también se pueden administrar por vía intraadiposa y o intratecal.

La cantidad del compuesto administrada dependerá del sujeto que se va a tratar, la gravedad del trastorno o afección, la cantidad de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico prescriptor. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto supondría aproximadamente de 0,05 a 7 g/día, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo dividiendo tales dosis mayores en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

En algunos casos, un compuesto de la invención se administra en una dosis individual. Por lo general, tal administración puede ser mediante inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, con el fin de introducir el agente rápidamente. Sin embargo, se pueden usar otras rutas conocidas en la técnica o descritas en el presente documento según sea apropiado. También se puede usar una dosis individual de un compuesto de la invención para el tratamiento de una afección aguda.

En algunos casos, un compuesto de la invención se administra en dosis múltiples. La dosificación puede ser aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, o más de seis veces al día. La dosificación puede ser aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana, o una vez en días alternos. En otro ejemplo, un compuesto de la invención y otro agente se administran juntos de aproximadamente una vez al día a aproximadamente 6 veces al día. En otro ejemplo, la administración de un compuesto de la invención y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En otro ejemplo, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses, o un año. En algunos casos, se consigue y mantiene una dosificación continua mientras sea necesario.

La administración de los compuestos de la invención puede continuar mientras sea necesario. En algunos casos, un compuesto de la invención se administra durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, o 28 días. En algunos casos, un compuesto de la invención se administra durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 día. En algunos casos, un compuesto de la invención se administra crónicamente de forma constante, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

Se puede administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en dosis individuales o múltiples mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tienen utilidades similares, incluyendo las rutas rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, o en forma de una inhalación.

Las composiciones de la invención también se pueden suministrar a través de un dispositivo impregnado o revestido tal como una endoprótesis vascular, por ejemplo, un polímero cilíndrico insertado en la arteria. Tal método de administración pueda ayudar, por ejemplo, en la prevención o mejora de reestenosis después de procedimientos tales como angioplastia con balón. Sin el deseo de quedar unidos a teoría alguna, los compuestos de la invención pueden ralentizar o inhibir la migración y proliferación de células del músculo liso en la pared arterial que contribuyen a la reestenosis. Un compuesto de la invención se puede administrar, por ejemplo, mediante suministro local desde los puntales de una endoprótesis vascular, desde un injerto de endoprótesis vascular, desde injertos, o desde la cubierta o vaina de una endoprótesis vascular. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se mezcla con una matriz. Tal matriz puede ser una matriz polimérica, y puede servir para unir el compuesto a la endoprótesis vascular. Las matrices poliméricas adecuadas para tal uso incluyen, por ejemplo, poliésteres o copoliésteres a base de lactona tales como polilactida, policaprolactonaglicólido, poliortoésteres, polianhídridos, poliaminoácidos, polisacáridos, polifosfazenos, copolímeros de poli(éter-éster) (por ejemplo, PEO-PLLA); polidimetilsiloxano, poli(etileno-acetato de vinilo), polímeros o copolímeros a base de acrilato (por ejemplo, metacrilato de polihidroxietilo, polivinilpirrolidina), polímeros fluorados tales como politetrafluoroetileno y ésteres de celulosa. Las matrices adecuadas pueden no degradarse o se pueden degradar con el tiempo, liberando el compuesto o compuestos. Los compuestos de la invención se pueden aplicar a la superficie de la endoprótesis vascular mediante diversos métodos tales como revestimiento por inmersión/rotación, revestimiento por pulverización, revestimiento por inmersión, y/o revestimiento por cepillado. Los compuestos se pueden aplicar en un disolvente y se puede dejar que el disolvente se evapore, formando de ese modo una capa del compuesto sobre la endoprótesis vascular. Alternativamente, el compuesto se puede situar en el cuerpo de la endoprótesis vascular o el injerto, por ejemplo en microcanales o microporos. Cuando se implanta, el compuesto se difunde fuera del cuerpo de la endoprótesis vascular para entrar en contacto con la pared arterial. Tales endoprótesis vasculares se pueden preparar por inmersión de una endoprótesis vascular fabricada para contener tales microporos o microcanales en una solución del compuesto de la invención en un disolvente adecuado, seguido de la evaporación del disolvente. El exceso de fármaco sobre la superficie de la endoprótesis vascular se puede retirar a través de un breve lavado adicional con disolvente. En otras realizaciones más, los compuestos de la invención se pueden unir covalentemente a una endoprótesis vascular o injerto. Se puede usar un conector covalente que se degrade *in vivo*, lo que conduce a la liberación del compuesto de la invención. Se puede usar cualquier unión biolábil para tal fin, tal como uniones éster, amida o anhídrido. Los compuestos de la invención se pueden administrar además por vía intravascular desde un balón usado durante angioplastia. También se puede llevar a cabo la administración extravascular de los compuestos a través del

pericardio o a través de aplicación adventicia de formulaciones de la invención para disminuir la reestenosis.

Se describe una diversidad de dispositivos de endoprótesis vascular que se puede usar como se ha descrito, por ejemplo, en las siguientes referencias: documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.451.233; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.040.548; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.061.273; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.496.346; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.292.331; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.674.278; documento de Patente de Estados Unidos n.º 3.657.744; documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.739.762; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.195.984; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.292.331; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.674.278; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.879.382; documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.344.053.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en dosificaciones. Se conoce en la técnica que debido a la variabilidad intersujeto de la farmacocinética del compuesto, la individualización del régimen de dosificación es necesaria para una terapia óptima. La dosificación de un compuesto de la invención se puede encontrar mediante experimentación de rutina a la luz de la presente divulgación.

Cuando se administra un compuesto de la invención en una composición que comprende uno o más agentes, y el agente tiene una semivida más corta que el compuesto de la invención, las formas de dosificación unitaria del agente y el compuesto de la invención se pueden ajustar en concordancia.

La composición farmacéutica objeto puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral tal como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral tal como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica tal como una pomada o crema o para administración rectal tal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para administración individual 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, se pueden incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

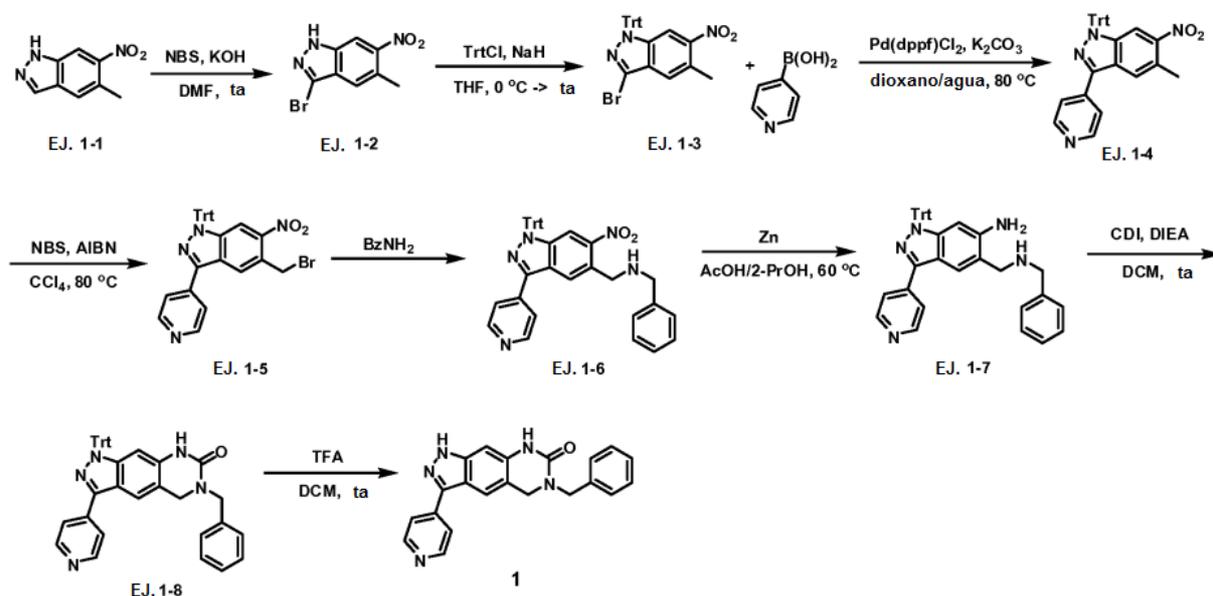
Algunas formas parenterales de administración a modo de ejemplo incluyen soluciones o suspensiones del compuesto activo en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Si se desea, tales formas de dosificación se pueden tamponar de forma adecuada.

En el presente documento también se describen kits. Los kits incluyen un compuesto o compuestos de la presente invención como se describe en el presente documento, en un envase adecuado, y con un material escrito que puede incluir instrucciones para su uso, la discusión de estudios clínicos, una lista de los efectos secundarios, y similares. Tales kits también pueden incluir información, tales como referencias de bibliografía científica, materiales de prospecto, resultados de ensayos clínicos, y/o resúmenes 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 de fármacos, u otra información útil para el proveedor de atención sanitaria. Tal información se puede basar en los resultados de diversos estudios, por ejemplo, estudios que usan animales experimentales que implican modelos *in vivo* y estudios basados en ensayos clínicos humanos. El kit puede contener además otro agente. En algunos casos, el compuesto de la presente invención y el agente se proporcionan en forma de composiciones separadas en recipientes separados dentro del kit. En algunos casos, el compuesto de la presente invención y el agente se proporcionan en forma de una composición individual dentro de un recipiente en el kit. Los envases adecuados y los artículos adicionales para su uso (por ejemplo, taza de medición para preparaciones líquidas, envoltorios de película delgada metálica para minimizar la exposición al aire, y similares) se conocen en la técnica y se pueden incluir en el kit. Los kits que se describen en el presente documento se pueden proporcionar, comercializar y/o promocionar a los proveedores de atención sanitaria, incluyendo médicos, enfermeras, farmacéuticos, oficiales de formulación, y similares. En algunos casos, los kits también se pueden comercializar directamente al consumidor.

Ejemplos

Los ejemplos y las preparaciones que se proporcionan a continuación ilustran adicionalmente y muestran a modo de ejemplo los compuestos de la presente invención y los métodos de uso y la preparación de tales compuestos. Los ejemplos que no están dentro del alcance de la invención son ejemplos de referencia. Se ha de entender que el alcance de la presente invención no está limitado en modo alguno por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un centro quiral individual, a menos que se indique de otro modo, existen en forma de una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique de otro modo, existen en forma de una mezcla racémica de diastereómeros. Se pueden obtener los enantiómeros/diastereómeros individuales mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

Ejemplo 1. Síntesis de (6-bencil-3-(piridin-4-il)-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7-ona)



5 **3-bromo-5-metil-6-nitro-1H-indazol (EJ. 1-2).** A una solución en agitación de 5-metil-6-nitro-1H-indazol (1,77 g, 10 mmol) en 20 ml de DMF seca a temperatura ambiente, se añadió NBS (2,14 g, 12 mmol) seguido de KOH (1,12 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución acuosa saturada de NH₄Cl. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado (3,1 g) en forma de un sólido de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 **3-bromo-5-metil-6-nitro-1-tritil-1H-indazol (EJ. 1-3).** A una solución en agitación de 3-bromo-5-metil-6-nitro-1H-indazol (2,43 g, 9,5 mmol) en 30 ml de THF seco a 0 °C, se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,76 g, 19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió TrtCl (3,97 g, 14,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se retiró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución salina saturada. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por Biotage (cartucho de 25 g, 0-30 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto deseado (4,5 g, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

20 **5-metil-6-nitro-3-(piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol (EJ. 1-4).** A una solución de 3-bromo-5-metil-6-nitro-1-tritil-1H-indazol (2,0 g, 4,0 mmol) y ácido piridin-4-ilborónico (736 mg, 6,0 mmol) en 30 ml de una mezcla 4:1 de dioxano y agua a temperatura ambiente, se añadieron PdCl₂(dppf) (327 mg, 0,40 mmol) y K₂CO₃ (1,10 g, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se rellenó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se recogió con acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se lavó con solución salina saturada. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre Biotage (cartucho de 25 g, 10-80 % de acetato de etilo en hexano) para dar el producto deseado (1,12 g, 56 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 497 [M + H]⁺

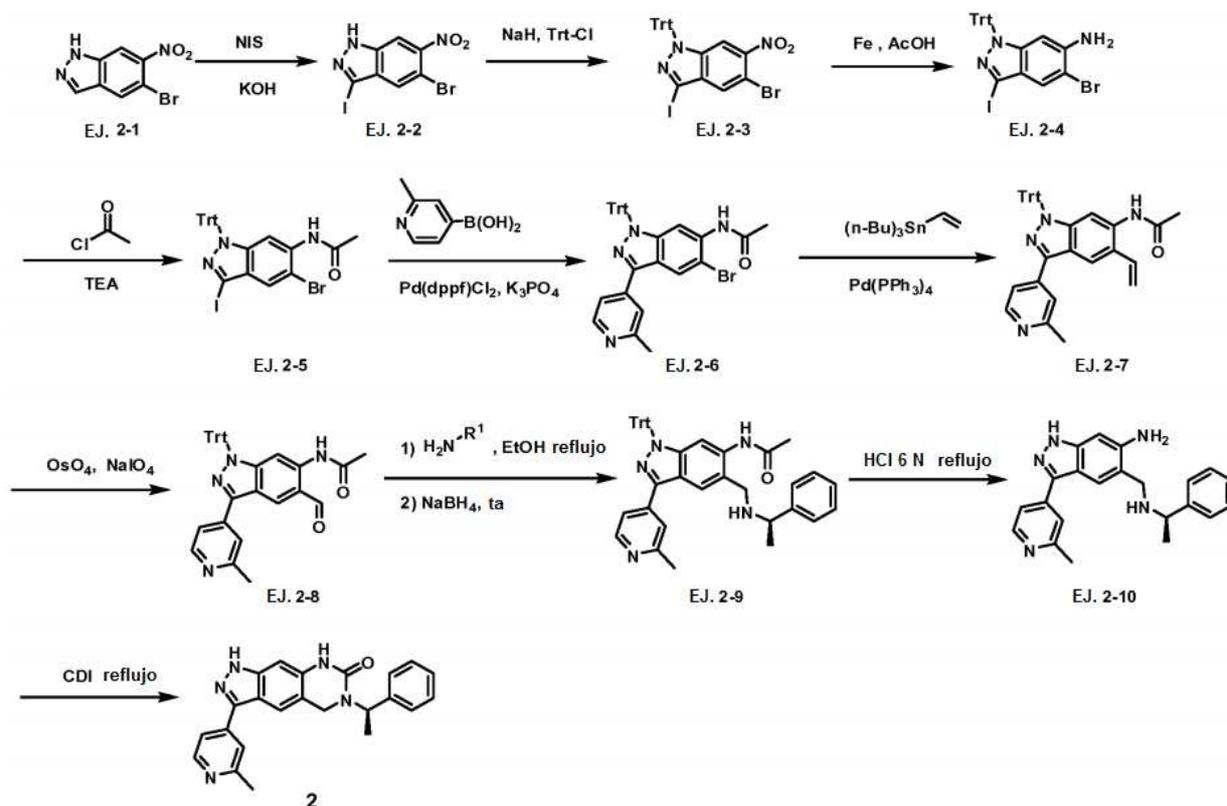
30 **N-bencil-1-(6-nitro-3-(piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)metanamina (EJ. 1-6).** A una solución de 5-metil-6-nitro-3-(piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol (222 mg, 0,45 mmol) y NBS (239 mg, 1,35 mmol) en 10 ml de CCl₄ a temperatura ambiente, se añadió AIBN (22 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió bencilamina (1,64 ml, 15 mmol). La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo se recogió con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y solución salina saturada. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (58 mg, 21 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 602 [M + H]⁺.

40 **5-((bencilamino)metil)-3-(piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-6-amina (EJ. 1-7).** A una solución de N-bencil-1-(6-nitro-3-(piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)metanamina (60 mg, 0,10 mmol) en 3 ml de una mezcla 1:5 de AcOH/2-PrOH a temperatura ambiente, se añadió Zn en polvo (130 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (36 mg, 63 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 572 [M + H]⁺.

5 **6-bencil-3-(piridin-4-il)-1-tritil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7-ona (EJ. 1-8).** A una solución de 5-((bencilamino)metil)-3-(piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-6-amina (24 mg, 0,04 mmol) en 3 ml de DCM, se añadió Et₃N (42 µl, 0,24 mmol) seguido de CDI (65 mg, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS *m/z*: 598 [M + H]⁺.

10 **6-bencil-3-(piridin-4-il)-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7-ona (1).** A una solución de 6-bencil-3-(piridin-4-il)-1-tritil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7-ona (obtenido en bruto de la etapa previa) en 4 ml de DCM, se añadió 1 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (8 mg, 56 % de rendimiento, 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,25 (a, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,63 (dd, *J* = 1,4, 4,6 Hz, 1H), 7,92-7,95 (m, 3H), 7,29-7,37 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,45 (s, 2H). ESI-MS *m/z*: 356,0 [M + H]⁺.

15 **Ejemplo 2. Síntesis de ((R)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6-(1-feniletil)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona)**



20 **5-bromo-3-yodo-6-nitro-1H-indazol (EJ. 2-2).** A una mezcla en agitación de 5-bromo-6-nitro-1H-indazol (3,5 g, 14,5 mmol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente, se añadió KOH (2,84 g, 50,6 mmol, 3,5 eq) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió NIS (3,58 g, 15,91 mmol, 1,1 eq) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (200 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado (4,2 g, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 **5-bromo-3-yodo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol (EJ. 2-3).** A una mezcla en agitación de 5-bromo-3-yodo-6-nitro-1H-indazol (1 g, 2,7 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió NaH (162 mg, 4,08 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla, se añadió Trt-Cl (912 mg, 3,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (5-20 % de acetato de etilo / éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (1,6 g, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

35

- 5 **5-bromo-3-yodo-1-tritil-1H-indazol-6-amina (EJ. 2-4).** A una mezcla en agitación de 5-bromo-3-yodo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol (1,15 g, 1,89 mmol) en HOAc/H₂O (16 ml/ 4 ml) a 60 °C, se añadió Fe en polvo (530 mg, 9,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 h, y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y se aclaró con acetato de etilo (100 ml). El filtrado combinado se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (80 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (750 mg, 69 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 **N-(5-bromo-3-yodo-1-tritil-1H-indazol-6-il)acetamida (EJ. 2-5).** A una mezcla en agitación de 5-bromo-3-yodo-1-tritil-1H-indazol-6-amina (346 mg, 0,6 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. Et₃N (91 mg, 0,9 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y a continuación se añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo (61 mg, 0,78 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (50 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (350 mg, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El producto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15 **N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-6-il)acetamida (EJ. 2-6).** A una mezcla de N-(5-bromo-3-yodo-1-tritil-1H-indazol-6-il)acetamida (173 mg, 0,278 mmol) y ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico (42 mg, 0,306 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O (8 ml / 2 ml), se añadieron secuencialmente PdCl₂dppf (31 mg, 0,042 mmol) y K₃PO₄·3H₂O (222 mg, 0,834 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se llenó de nuevo con argón tres veces y a continuación se agitó a 85 °C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (60 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (10 - 40 % de acetato de etilo / éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (46 mg, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.
- 20 **N-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-5-vinil-1H-indazol-6-il)acetamida (EJ. 2-7).** A una mezcla de N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-6-il)acetamida (46 mg, 0,0785 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (18 mg, 0,016 mmol) en tolueno (6 ml), se añadió tributil(vinil)estaño (30 mg, 0,094 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se llenó de nuevo con argón tres veces y a continuación se agitó a 115 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua (20 ml) y a continuación se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (60 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (20-50 % de acetato de etilo / éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (30 mg, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.
- 25 **N-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-5-vinil-1H-indazol-6-il)acetamida (EJ. 2-8).** A una mezcla en agitación de N-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-5-vinil-1H-indazol-6-il)acetamida (28 mg, 0,0524 mmol) en THF (4 ml) y H₂O (1 ml) a 0 °C, se añadió tetraóxido de osmio (5 mg) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. A esta mezcla, se añadió peróxido sódico (56 mg, 0,262 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (50 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (30-60 % de acetato de etilo / éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (20 mg, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.
- 30 **(R)-N-(3-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-feniletilamino)metil)-1-tritil-1H-indazol-6-il)acetamida (EJ. 2-9).** Una mezcla de N-(5-formil-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-6-il)acetamida (84 mg, 0,157 mmol) y (R)-1-feniletanamina (21 mg, 0,172 mmol) en EtOH se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación se añadió NaBH₄ (12 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (40 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (80 mg, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El producto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 35 **(R)-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-feniletilamino)metil)-1H-indazol-6-amina (EJ. 2-10).** Una mezcla de (R)-N-(3-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-feniletilamino)metil)-1-tritil-1H-indazol-6-il)acetamida (40 mg, 0,062 mmol) en HCl 6 N (5 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a 0 °C, se añadió K₂CO₃ para ajustar el pH a 9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (40 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (30 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El producto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 40 **(R)-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-feniletilamino)metil)-1H-indazol-6-amina (EJ. 2-10).** Una mezcla de (R)-N-(3-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-feniletilamino)metil)-1-tritil-1H-indazol-6-il)acetamida (40 mg, 0,062 mmol) en HCl 6 N (5 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a 0 °C, se añadió K₂CO₃ para ajustar el pH a 9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (40 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (30 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El producto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 45 **(R)-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-feniletilamino)metil)-1H-indazol-6-amina (EJ. 2-10).** Una mezcla de (R)-N-(3-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-feniletilamino)metil)-1-tritil-1H-indazol-6-il)acetamida (40 mg, 0,062 mmol) en HCl 6 N (5 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a 0 °C, se añadió K₂CO₃ para ajustar el pH a 9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (40 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (30 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El producto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 50 **(R)-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-feniletilamino)metil)-1H-indazol-6-amina (EJ. 2-10).** Una mezcla de (R)-N-(3-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-feniletilamino)metil)-1-tritil-1H-indazol-6-il)acetamida (40 mg, 0,062 mmol) en HCl 6 N (5 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a 0 °C, se añadió K₂CO₃ para ajustar el pH a 9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (40 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (30 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El producto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 55 **(R)-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-feniletilamino)metil)-1H-indazol-6-amina (EJ. 2-10).** Una mezcla de (R)-N-(3-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-feniletilamino)metil)-1-tritil-1H-indazol-6-il)acetamida (40 mg, 0,062 mmol) en HCl 6 N (5 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a 0 °C, se añadió K₂CO₃ para ajustar el pH a 9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (40 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (30 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El producto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 60 **(R)-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-feniletilamino)metil)-1H-indazol-6-amina (EJ. 2-10).** Una mezcla de (R)-N-(3-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-feniletilamino)metil)-1-tritil-1H-indazol-6-il)acetamida (40 mg, 0,062 mmol) en HCl 6 N (5 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a 0 °C, se añadió K₂CO₃ para ajustar el pH a 9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (40 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (30 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El producto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 65 **(R)-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-feniletilamino)metil)-1H-indazol-6-amina (EJ. 2-10).** Una mezcla de (R)-N-(3-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-feniletilamino)metil)-1-tritil-1H-indazol-6-il)acetamida (40 mg, 0,062 mmol) en HCl 6 N (5 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a 0 °C, se añadió K₂CO₃ para ajustar el pH a 9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (40 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (30 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El producto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(R)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6-(1-feniletíl)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona (2). A una mezcla de (R)-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-feniletílamino)metil)-1H-indazol-6-amina (30 mg, 0,084 mmol) en THF (5 ml), se añadió CDI (21 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (2-10 % de MeOH /DCM) para proporcionar el producto deseado (10 mg, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,25 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,76 (m, 1H), 4,56 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 384,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 3: Síntesis de 6-(4-fluorobencil)-5,6-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona.

N-((3-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)metil)(4-fluorofenil)metanamina. A una solución de 3-bromo-5-metil-6-nitro-1-tritil-1H-indazol (500 mg, 1,0 mmol) y NBS (268 mg, 1,5 mmol) en 10 ml de CCl₄ a temperatura ambiente, se añadió AIBN (98 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido se retiró por filtración. Se añadieron (4-fluorofenil)metanamina (500 mg, 4,0 mmol) y 1 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo se recogió con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y solución salina saturada. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 15 % de acetato de etilo en petróleo) para dar el producto deseado (280 mg, 45 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 621.

5-((4-fluorobencilamino)metil)-3-bromo-1-tritil-1H-indazol-6-amina. A una solución de N-((3-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)metil)(4-fluorofenil)metanamina (280 mg, 0,45 mmol) en 6 ml de una mezcla 1:5 de AcOH/2-PrOH, se añadió Zn en polvo (587 mg, 9,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se retiró un sólido por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para dar el producto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo (230 mg). ESI-MS *m/z*: 591.

6-(4-fluorobencil)-3-bromo-5,6-dihidro-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona. A una solución de 5-((4-fluorobencilamino)metil)-3-bromo-1-tritil-1H-indazol-6-amina (230 mg, 0,39 mmol) en 6 ml de DCM, se añadió Et₃N (433 mg, 4,3 mmol) seguido de CDI (316 mg, 1,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (eluyendo con un 40 % de acetato de etilo en petróleo) para dar el producto deseado (180 mg, 75 % de rendimiento en 2 etapas). ESI-MS *m/z*: 617.

6-(4-fluorobencil)-5,6-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona. A una solución de 6-(4-fluorobencil)-3-bromo-5,6-dihidro-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona (135 mg, 0,22 mmol) y ácido piridin-4-ilborónico (60 mg, 0,44 mmol) en 11 ml de una mezcla 10:1 de dioxano y agua a temperatura ambiente, se añadieron PdCl₂(dppf) (16 mg, 0,02 mmol) y K₂CO₃ (91 mg, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se rellenó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 40 % de acetato de etilo en petróleo) para dar el producto deseado (22 mg, 16 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 630.

6-(4-fluorobencil)-5,6-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona. A una solución de 6-(4-fluorobencil)-5,6-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona (22 mg, 0,03 mmol) en 3 ml de DCM, se añadieron 3 ml de TFA, y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se retiró, y se añadió NH₃.MeOH para ajustar el pH a >8,0. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 7 % MeOH en DCM) para dar el producto deseado (3 mg, 22 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,21 (a, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 5,6, 8,0 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 2,55 (s, 3H). ESI-MS *m/z*: 388.

Ejemplo 4: Síntesis de 5,6-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-6-((tiazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona

2-((3-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona. A una solución de 3-bromo-5-metil-6-nitro-1-tritil-1H-indazol (4,0 g, 8,0 mmol) y NBS (2,14 mg, 12,0 mmol) en 40 ml de CCl₄ a temperatura ambiente, se añadió AIBN (787 mg, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se retiró por filtración. El disolvente se retiró al vacío, y se añadieron N-ftalimida potásica (4,44 g, 24 mmol) y 40 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo se recogió con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 15 % de acetato de etilo en petróleo) para dar el producto deseado (2,3 g, 45 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 645

5 **(3-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)metanamina.** A una solución de 2-((3-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona (300 mg, 0,47 mmol) en metanol (6 ml), se añadió hidrato de hidrazina (233 mg, 4,7 mmol), y la reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 50 % de acetato de etilo en petróleo) para dar el producto deseado (140 mg, 58 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 515

10 **N-((3-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)metil)(tiazol-4-il)metanamina.** A una mezcla de (3-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)metanamina (380 mg, 0,74 mmol) y tiazol-4-carbaldehído (84 mg, 0,74 mmol), se añadieron 3 gotas de ácido acético, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió la reacción cianoborohidruro sódico (93 mg, 1,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 25 % de acetato de etilo en diclorometano) para dar el producto deseado (177 mg, 32 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 612.

20 **5-(((tiazol-4-il)metilamino)metil)-3-bromo-1-tritil-1H-indazol-6-amina.** A una solución de N-((3-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)metil)(tiazol-4-il)metanamina (177 mg, 0,29 mmol) en 12 ml de una mezcla 1:5 de AcOH/2-PrOH, se añadió Zn en polvo (378 mg, 5,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y a continuación se lavó con agua. La fase orgánica se recogió, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para dar el producto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo (158 mg). ESI-MS *m/z*: 582.

30 **5-(((tiazol-4-il)metilamino)metil)-3-bromo-1-tritil-1H-indazol-6-amina.** A una solución de 5-(((tiazol-4-il)metilamino)metil)-3-bromo-1-tritil-1H-indazol-6-amina (158 mg, 0,27 mmol) en 8 ml de DCM, se añadió Et₃N (303 mg, 43,0 mmol) seguido de CDI (221 mg, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (eluyendo con un 4 % de metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (65 mg, 39 % de rendimiento en 2 etapas). ESI-MS *m/z*: 606.

35 **5,6-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-6-((tiazol-4-il)metil)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona.** A una solución de 5-(((tiazol-4-il)metilamino)metil)-3-bromo-1-tritil-1H-indazol-6-amina (65 mg, 0,11 mmol) y ácido piridin-4-ilborónico (29 mg, 0,21 mmol) en 11 ml de una mezcla 10:1 de dioxano y agua a temperatura ambiente, se añadieron PdCl₂(dppf) (23 mg, 0,03 mmol) y K₂CO₃ (45 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se rellenó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 2,5 % de diclorometano en metanol) para dar el producto deseado (38 mg, 57 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 630.

40 **5,6-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-6-((tiazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona.**

45 A una solución de 5,6-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-6-((tiazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona (38 mg, 0,06 mmol) en 3 ml de DCM, se añadieron 3 ml de TFA, y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se retiró, y se añadió NH₃·MeOH para ajustar el pH a >8,0. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 7 % de MeOH en DCM) para dar el producto deseado (15 mg, 64 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,24 (a, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,10 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,56 (s, 3H). ESI-MS *m/z*: 376.

50 **Ejemplo 5: 5,6-dihidro-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-6-((R)-1-((tiofen-2-il)metil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona**

55 **3-bromo-5-(bromometil)-6-nitro-1-tritil-1H-indazol.** La mezcla de 3-bromo-5-metil-6-nitro-1-tritil-1H-indazol (2 g, 4 mmol), NBS (1 g, 5,6 mmol) y AIBN (400 mg, 2,4 mmol) en 40 ml de CCl₄ se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto deseado (2,5 g) en forma de un sólido de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

60 **(R)-3-((3-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)metilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.** La mezcla de 3-bromo-5-(bromometil)-6-nitro-1-tritil-1H-indazol (2,5 g, 4,3 mmol) y (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 12,9 mmol) en 30 ml de THF se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (0-20 % de EA en PE) para proporcionar el producto deseado (860 mg, 47,8 % de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja.

65 **(R)-3-((6-amino-3-bromo-1-tritil-1H-indazol-5-il)metilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.** La mezcla de 3-((3-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)metilamino)piperidina-1-carboxilato (860 mg, 1,23 mmol) en 10 ml de

una mezcla 4:1 de HOAc e IPA a 60 °C se agitó durante 1 h. A esta mezcla, se añadió Zn (1,6 g, 24,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo se recogió con acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se lavó con solución salina saturada. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el residuo se concentró al vacío para dar el producto deseado (668 mg, 81 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 668.

(R)-3-(3-bromo-7,8-dihidro-7-oxo-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-6(5H)-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. La mezcla de (R)-3-((6-amino-3-bromo-1-tritil-1H-indazol-5-il)metilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (668 mg, 1 mmol), CDI (890 mg, 5,5 mmol) y Et₃N (1,1 g, 11 mmol) en 10 ml de DCM se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se retiró y el residuo se recogió con acetato de etilo, y se lavó con solución salina saturada. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (0-30 % de EA en PE) para proporcionar el producto deseado (400 mg, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS *m/z*: 692.

(R)-3-(7,8-dihidro-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-7-oxo-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-6(5H)-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. La mezcla de (R)-3-(3-bromo-7,8-dihidro-7-oxo-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-6(5H)-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,56 mmol), ácido 2-metoxipirimidin-5-il-5-borónico (250 mg, 1,65 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (81 mg, 0,1 mmol) y K₂CO₃ (138 mg, 1 mmol) en 18 ml de una mezcla 1:5 de H₂O/dioxano se agitó a 100 °C durante 16 h. El disolvente se retiró y el residuo se recogió con acetato de etilo, y se lavó con solución salina saturada. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (0-50 % de EA en PE) para proporcionar el producto deseado (270 mg, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. ESI-MS *m/z*: 722.

5,6-dihidro-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-6-((R)-piperidin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona.

La mezcla de (R)-3-(7,8-dihidro-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-7-oxo-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-6(5H)-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 0,37 mmol) y 3 ml de TFA y 7 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (0-20 % de MeOH en DCM) para proporcionar el producto deseado (130 mg, 92,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z*: 380.

5,6-dihidro-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-6-((R)-1-((tiofen-2-il)metil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona.

La mezcla de 5,6-dihidro-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-6-((R)-piperidin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona (130 mg, 0,34 mmol) y tiofeno-2-carbaldehído (307 mg, 2,74 mmol) en 70 ml de una mezcla 8:1 de HOAc y MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió NaBH₃CN (55 mg, 0,86 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar el producto deseado (110 mg, 67,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 13,05 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,42-7,41 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 3H), 4,54-4,37 (m, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,72-3,71 (m, 2H), 2,86-2,27 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,91-1,87 (m, 1H), 1,75-1,50 (m, 4H). ESI-MS *m/z*: 476.

Ejemplo 6: Síntesis de 3-(2-metilpiridin-4-il)-6-(1-feniletil)-1H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7(8H)-ona

6-amino-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-carbaldehído. A una solución en agitación de *N*-(5-formil-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-6-il)acetamida (16,0 g, 28 mmol) en 200 ml de MeOH seco a 0 °C, se añadió gota a gota SOCl₂ (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar del producto deseado (15 g) en forma de un sólido de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

***N*-(5-formil-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-6-il)-3-fenilbutanamida.** A una solución en agitación de 6-amino-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-carbaldehído (1,5 g, 3,1 mmol) en 20 ml de DCM seco a 0 °C, se añadió TEA (1,5 g, 13,7 mmol) seguido de la adición lenta de cloruro de 3-fenilbutanoilo (1,6 g, 9,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 h. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH = 25:1) para proporcionar el producto deseado (2,0 g, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

3-(2-metilpiridin-4-il)-6-(1-feniletil)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7(8H)-ona

Condiciones 1: a una solución de *N*-(5-formil-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-6-il)-3-fenilbutanamida (2,0 g, 3,1 mmol) en 60 ml de THF a temperatura ambiente, se añadieron KOH (700 mg, 12,5 mmol) y 1 ml de EtOH. La mezcla de reacción se desgasificó y se rellenó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EA/PE = 1:2) para dar el producto deseado (50 mg, 3 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 623.

Condiciones 2: a una solución de *N*-(5-formil-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1*H*-indazol-6-il)-3-fenilbutanamida (7,0 g, 10,9 mmol) en 200 ml de MeOH, se añadió MeONa (5,5 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se rellenó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EA/PE = 1:2) para dar el producto deseado (1,3 g, 18 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 623.

3-(2-metilpiridin-4-il)-6-(1-feniletil)-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]quinolin-7(8*H*)-ona. A una solución de 3-(2-metilpiridin-4-il)-6-(1-feniletil)-1-tritil-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]quinolin-7(8*H*)-ona (1,3 g, 2,0 mmol) en 4 ml de DCM, se añadieron 4 ml de TFA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo se inactivó con NH₃.MeOH 7 M. El disolvente se retiró y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH = 20:1) para dar el producto deseado (500 mg, 66 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 13,44 (a, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H), 4,38 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,56 (c, *J* = 7,2 Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 381.

Ejemplo 7: Síntesis de 3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-feniletil)-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]quinolin-7(8*H*)-ona

Acetato de (3-bromo-6-nitro-1-tritil-1*H*-indazol-5-il)metilo. A una solución en agitación de 3-bromo-5-(bromometil)-6-nitro-1-tritil-1*H*-indazol (500 mg, 1 mmol, no pura) en 10 ml de DMF seca, se añadió AcOK (700 mg, 7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se repartió entre EA y H₂O. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EA/PE = 1:6) para proporcionar el producto deseado (250 mg, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

Acetato de (6-amino-3-bromo-1-tritil-1*H*-indazol-5-il)metilo. A una solución en agitación de acetato de (3-bromo-6-nitro-1-tritil-1*H*-indazol-5-il)metilo (500 mg, 1 mmol) en 10 ml de EtOH, se añadió Na₂S₂O₄ (1,7 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 10 h. El disolvente se retiró, y el residuo se repartió entre EA y H₂O. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el producto (350 mg, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo sin purificación adicional.

(6-amino-3-bromo-1-tritil-1*H*-indazol-5-il)metanol. A una solución de acetato de (6-amino-3-bromo-1-tritil-1*H*-indazol-5-il)metilo (350 mg, 0,65 mmol) en una mezcla THF/EtOH/H₂O (6,0 ml, 1:1:1) a temperatura ambiente, se añadió LiOH (109 mg, 2,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EA/PE = 1:3) para dar el producto (130 mg, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

6-amino-3-bromo-1-tritil-1*H*-indazol-5-carbaldehído. A una solución en agitación de (6-amino-3-bromo-1-tritil-1*H*-indazol-5-il)metanol (130 mg, 0,27 mmol) en 10 ml de DCM, se añadió MnO₂ (480 mg, 5,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto (100 mg, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo sin purificación adicional.

3-bromo-6-(1-feniletil)-1-tritil-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]quinolin-7(8*H*)-ona. A una solución de *N*-(3-bromo-5-formil-1-tritil-1*H*-indazol-6-il)-3-fenilbutanamida (2,0 g, 3,2 mmol) en 40 ml de MeOH, se añadió MeONa (1,73 g, 32 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se rellenó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EA/PE = 1:5) para dar el producto deseado (300 mg, 15 % de rendimiento). Se recuperó cierta cantidad del material de partida (aproximadamente 1,0 g). ESI-MS *m/z*: 612.

3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-feniletil)-1-tritil-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]quinolin-7(8*H*)-ona. La mezcla de 3-bromo-6-(1-feniletil)-1-tritil-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]quinolin-7(8*H*)-ona (200 mg, 0,33 mmol), K₂CO₃ (100 mg, 0,72 mmol) y 1-metilpiperazina (0,5 ml) en 2 ml de DMSO se agitó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 10 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EA/PE = 1:2) para dar el producto deseado (70 mg, 30 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 707.

3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-feniletil)-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]quinolin-7(8*H*)-ona. A una solución de 3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-feniletil)-1-tritil-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]quinolin-7(8*H*)-ona (70 mg, 0,1 mmol) en 2 ml de DCM, se añadieron 2 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo se inactivó con NH₃.MeOH 7 M. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH = 20:1) para dar el producto deseado (10 mg, 66 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 13,02 (a, 1H), 11,59 (a, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,56 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,37 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,60 (m, 4H), 2,51 (m, 3H), 2,46 (m, 4H), 1,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 465.

Ejemplo 8: Síntesis de 6-(4-terc-butil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona

5 **3,3-dimetil-1-nitrobutan-2-ol.** A una mezcla de pivalaldehído (10 g, 116 mmol) y nitrometano (7,1 mg, 116 mmol) en 150 ml de metanol en un baño de hielo, se añadió lentamente hidróxido sódico acuoso (4,88 g, 122 mmol, 88 ml H₂O) y se dejó que la temperatura aumentara lentamente a TA. La mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró, y el residuo se resolvió en agua y acetato de etilo. La mezcla se lavó con una solución de carbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (14 g, 82 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 148.

10 **(E)-3,3-dimetil-1-nitrobut-1-eno.** A una solución de 3,3-dimetil-1-nitrobutan-2-ol (4,0 g, 27 mmol) en 20 ml de diclorometano a 0 °C, se añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (3,5 g, 16,5 mmol) seguido de trietilamina y se dejó que la temperatura aumentara lentamente a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice y se aclaró con diclorometano. El filtrado se concentró (sin calentamiento) al vacío para dar un aceite de color amarillo. El aceite se recogió en un 20 % de petróleo en éter, se filtró a través de una capa de gel de sílice y se aclaró con un 20 % de petróleo en éter. El filtrado se concentró (sin calentamiento) al vacío para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo (3 g de producto en bruto). ESI-MS *m/z*: 130.

20 **3-terc-butil-1-bencil-4-nitropirrolidina.** A una mezcla de (E)-3,3-dimetil-1-nitrobut-1-eno (3,5 g, 27 mmol) y TFA (307 mg, 2,7 mmol) en 300 ml de diclorometano, se añadió lentamente N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)(fenil)metanamina (7,7 g, 32 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 2-2,5 % de acetato de etilo en petróleo) para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (2,3 g, 32 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 263.

30 **4-terc-butil-1-bencilpirrolidin-3-amina.** A una mezcla de 3-terc-butil-1-bencil-4-nitropirrolidina (1,2 g, 4,6 mmol) en 20 ml de metanol a 0 °C, se añadió Ni Raney (1 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo (2,3 g, 32 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 233.

4-terc-butil-1-bencil-N-((3-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)metil)pirrolidin-3-amina se sintetizó mediante el esquema general D.

35 5-((4-terc-butil-1-bencilpirrolidin-3-ilamino)metil)-3-bromo-1-tritil-1H-indazol-6-amina se sintetizó mediante el esquema general D.

6-(4-terc-butil-1-bencilpirrolidin-3-il)-3-bromo-5,6-dihidro-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona se sintetizó mediante el esquema general D.

40 6-(4-terc-butil-1-bencilpirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona se sintetizó mediante el esquema general D.

45 **3-terc-butil-4-(7,8-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxo-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-6(5H)-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.** Una mezcla de 6-(4-terc-butil-1-bencilpirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona (200 mg, 0,27 mmol), (Boc)₂O (190 mg, 0,81 mmol) y Pd al 10 % (OH)₂/C (50 mg) en 20 ml de acetato de etilo se agitó en una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 50 % de acetato de etilo en petróleo) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, 30 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 747.

6-(4-terc-butilpirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona.

Una solución de 3-terc-butil-4-(7,8-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxo-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-6(5H)-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,08 mmol) en AcOH/MeOH (1:4, 6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A esta mezcla, se añadió NH₃·MeOH para ajustar el pH a >8,0. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 8 % de NH₃·MeOH en diclorometano) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (30 mg, 58 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 647.

60 **6-(4-terc-butil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona.** A una solución de 6-(4-terc-butilpirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona (30 mg, 0,05 mmol) en DMF se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (22 mg, 0,09 mmol) seguido de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (24 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 5 % de metanol en diclorometano) para

dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. (30 mg, 89 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 729.

6-(4-terc-butil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-7(8H)-ona se sintetizó mediante el esquema general D.

5 (10 mg, 50 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 13,22 (a, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,65 (d, *J* = 12,3 MHz, 1H), 4,51 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 0,85 (s, 9H). ESI-MS *m/z*: 487.

10 **Ejemplo 9: Síntesis de 6-(3-clorobencil)-6,7-dihidro-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-[1,4]diazepino[6,5-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona**

15 **3-bromo-5-(bromometil)-6-nitro-1-tritil-1H-indazol**. A una solución en agitación de 3-bromo-5-metil-6-nitro-1-tritil-1H-indazol (5,0 g, 10 mmol) en 150 ml de CCl₄, se añadieron NBS (2,7 g, 15 mmol) y AIBN(1,0 g, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 **N-((3-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)metil)(3-clorofenil)metanamina**. La mezcla de 3-bromo-5-(bromometil)-6-nitro-1-tritil-1H-indazol (4,0 g, 8 mmol), (3-clorofenil)metanamina (7,0 g, 50 mmol) y TEA (5,0 g, 50 mmol) en 150 ml de CCl₄ se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se lavó con agua y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (0-2 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (1,6 g, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS *m/z*: 639.

25 **2-(N-(3-clorobencil)-N-((3-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)metil)amino)acetato de etilo**. La mezcla de N-((3-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)metil)(3-clorofenil)metanamina (1,6 g, 2,5 mmol) y NaOH (150 mg, 3,76 mmol) en 10 ml de DMF se agitó a TA durante 30 min. Se añadió 2-bromoacetato de etilo (630 mg, 3,76 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EA (100 ml x 3). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (0-1 % de metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (1,2 g, 67 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 725.

30 **6-(3-clorobencil)-3-bromo-6,7-dihidro-1-tritil-[1,4]diazepino[6,5-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona**. A una solución de 2-(N-(3-clorobencil)-N-((3-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)metil)amino)acetato de etilo (1,1 g, 1,52 mmol) en AcOH/*i*-PrOH (20 ml/4 ml) a 60 °C, se añadió Zn (2,0 g, 30,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EA y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (0-2 % de metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (910 mg, 93 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 649.

35 **6-(3-clorobencil)-6,7-dihidro-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-1-tritil-[1,4]diazepino[6,5-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona**. La mezcla de 6-(3-clorobencil)-3-bromo-6,7-dihidro-1-tritil-[1,4]diazepino[6,5-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona (400 mg, 0,62 mmol), ácido 2-metoxipirimidin-5-il-5-borónico (240 mg, 1,54 mmol), Pd(dppf)Cl₂ y K₂CO₃ en dioxano/H₂O (15 ml / 1,5 ml) se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (0-1 % de metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (320 mg, 76 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 677.

45 **6-(3-clorobencil)-6,7-dihidro-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-[1,4]diazepino[6,5-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona**. A una solución de 6-(3-clorobencil)-6,7-dihidro-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-1-tritil-[1,4]diazepino[6,5-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona (100 mg, 0,147 mmol) en 3 ml de DCM se añadió TFA (6 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, y se diluyó con NH₃ en metanol. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (25 mg, 39 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 13,34 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,21 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,34-7,41 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 4,00 (s, 3H) 3,83 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,12 (s, 2H). ESI-MS *m/z*: 435.

55 **Ejemplo 10: Síntesis de 7-(4-fluorobencil)-6,7-dihidro-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-[1,3]diazepino[5,4-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona**

60 **5-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol**. A una solución en agitación de 5-bromo-6-nitro-1H-indazol (5 g, 20,7 mmol) en 60 ml de THF seco a 0 °C, se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 1,16 g, 29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió TrtCl (6,92 g, 24,8 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se retiró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución salina saturada. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado (9 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

65 **6-nitro-1-tritil-5-vinil-1H-indazol**. A una mezcla de 5-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol (9 g, 18,6 mmol) y Pd(pph₃)₄ (2,15 g, 1,86 mmol) en tolueno (60 ml), se añadió tributil(vinil)estaño (7 g, 22,32 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se rellenó de nuevo con argón tres veces y a continuación se agitó a 115 °C durante 4 h. La mezcla se

dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EA (300 ml) tres veces. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada dos veces, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado 6-nitro-1-tritil-5-vinil-1H-indazol (6,8 g, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

5 **2-(6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)etanol.** A una solución en agitación de 6-nitro-1-tritil-5-vinil-1H-indazol (6,8 g, 15,77 mmol) en 60 ml de THF seco a 0 °C, se añadió lentamente BH₃·THF (1 N, 47,33 ml, 47,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. A esta mezcla, se añadieron lentamente NaOH (3 N, 15,77 ml, 47,33 mmol) y H₂O₂ (4,94 g, 47,33 mmol, 30 %) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 5 h. La solución se
10 vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EA (100 ml) tres veces. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada dos veces, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice para proporcionar el producto deseado 2-(6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)etanol (3,9 g, 55 % de rendimiento).

15 **Ácido 2-(6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)acético.** La mezcla de H₅IO₆ (4,94 g, 21,69 mmol) y CrO₃ (43 mg, 0,43 mmol) en 50 ml de CH₃CN:H₂O (99,25 %:0,75 %) se agitó a TA durante 2 h. A esta mezcla, se añadió lentamente 2-(6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)etanol (3,9 g, 8,67 mmol) en 50 ml de CH₃CN:H₂O (99,25 %: 0,75 %) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La solución se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EA (100 ml) tres veces. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice para proporcionar el producto deseado 2-(6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)acético ácido (3,2 g, 80 % de rendimiento).
20

25 **N-(4-fluorobencil)-2-(6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)acetamida.** A una solución en agitación de ácido 2-(6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)acético (3,2 g, 6,91 mmol) en 40 ml de DMF seca, se añadieron (4-fluorofenil)metanamina (1,04 g, 8,29 mmol), EDC.HCl (2,64 g, 13,82 mmol), HOBt (1,86 g, 13,82 mmol) y TEA (2,79 g, 27,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La solución se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EA (100 ml) tres veces. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada dos veces, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado N-(4-fluorobencil)-2-(6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)acetamida (3,15 g, 80 % de rendimiento).

30 **N-(4-fluorobencil)-2-(6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)etanamina.** A una solución en agitación de N-(4-fluorobencil)-2-(6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)acetamida (3,15 g, 5,53 mmol) en 30 ml de THF seco a 0 °C, se añadió lentamente BH₃·THF (1 N, 16,6 ml, 16,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. La solución se vertió en agua (80 ml) y se extrajo con EA (100 ml) tres veces. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado N-(4-fluorobencil)-2-(6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)etanamina (2,31 g, 75 % de rendimiento).
35

40 **5-(2-(4-fluorobencilamino)etil)-1-tritil-1H-indazol-6-amina.** A una solución en agitación de N-(4-fluorobencil)-2-(6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-il)etanamina (2,31 g, 4,15 mmol) en 40 ml de una mezcla 1:5 de AcOH/2-PrOH a 60 °C, se añadió Zn en polvo (5,4 g, 83,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se vertió en solución de NaHCO₃ (80 ml) y se extrajo con EA (100 ml) tres veces. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada dos veces, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. Se recogió el sólido de color amarillo 5-(2-(4-fluorobencilamino)etil)-1-tritil-1H-indazol-6-amina (1,96 g, 90 % de rendimiento) que se usó en la siguiente
45 etapa sin purificación adicional.

50 **7-(4-fluorobencil)-6,7-dihidro-1-tritil-[1,3]diazepino[5,4-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona.** A una solución de 5-(2-(4-fluorobencilamino)etil)-1-tritil-1H-indazol-6-amina (1,96 g, 4,56 mmol) en 20 ml de DCM, se añadieron Et₃N (5 g, 50 mmol) y CDI (4 g, 25,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con DCM (60 ml) tres veces. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada dos veces, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice para proporcionar el producto deseado 7-(4-fluorobencil)-6,7-dihidro-1-tritil-[1,3]diazepino[5,4-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona (1,51 g, 60 % de rendimiento).

55 **7-(4-fluorobencil)-6,7-dihidro-[1,3]diazepino[5,4-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona.** A una solución de 7-(4-fluorobencil)-6,7-dihidro-1-tritil-[1,3]diazepino[5,4-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona (1,51 g, 2,73 mmol) en 10 ml de DCM, se añadieron 5 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado 7-(4-fluorobencil)-6,7-dihidro-[1,3]diazepino[5,4-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona (677 mg, 80 % de rendimiento).
60

65 **7-(4-fluorobencil)-6,7-dihidro-3-yodo-[1,3]diazepino[5,4-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona.** A una mezcla en agitación de 7-(4-fluorobencil)-6,7-dihidro-[1,3]diazepino[5,4-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona (677 mg, 2,18 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió KOH (366 mg, 6,54 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió NIS (540 mg, 2,4 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (200 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se

concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (713 mg, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

7-(4-fluorobencil)-6,7,8,9-tetrahidro-3-yodo-8-oxo-[1,3]diazepino[5,4-f]indazol-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

5 A una mezcla en agitación de 7-(4-fluorobencil)-6,7-dihidro-3-yodo-[1,3]diazepino[5,4-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona (713 mg, 1,68 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente, se añadieron (Boc)₂O (403 mg, 1,85 mmol), DMAP (31 mg, 0,25 mmol), TEA (339 mg, 3,36 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (200 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado 7-(4-fluorobencil)-6,7,8,9-tetrahidro-3-yodo-8-oxo-[1,3]diazepino[5,4-f]indazol-1(5H)-carboxilato de terc-butilo (720 mg, 80 % de rendimiento).

7-(4-fluorobencil)-6,7-dihidro-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-[1,3]diazepino[5,4-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona.

15 A una mezcla de 7-(4-fluorobencil)-6,7,8,9-tetrahidro-3-yodo-8-oxo-[1,3]diazepino[5,4-f]indazol-1(5H)-carboxilato de terc-butilo (720 mg, 1,34 mmol) y ácido 2-metoxipirimidin-5-il-5-borónico (616 mg, 4 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O (8 ml / 2 ml), se añadieron secuencialmente PdCl₂(dppf) (292 mg, 0,4 mmol) y K₂CO₃ (553 mg, 4 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se rellenó de nuevo con argón tres veces y a continuación se agitó a 85 °C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (60 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado 7-(4-fluorobencil)-6,7-dihidro-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-[1,3]diazepino[5,4-f]indazol-8(1H,5H,9H)-ona (392 mg, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 13,12 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,08 (m, 2H).

Ejemplo 11: Síntesis de 5-bencil-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[4,5-f]indazol-6(1H,5H,7H)-ona

N-bencil-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-amina. La solución de 5-bromo-6-nitro-1-tritil-1H-indazol (4 g, 8,23 mmol), fenilmetanamina (1,32 g, 12,39 mmol), Pd₂(dba)₃ (760 mg, 0,823 mmol), Xantphos (480 mg, 1,24 mmol),

30 Cs₂CO₃ (8 g, 24,49 mmol) en dioxano (30 ml) se agitó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 5 % de acetato de etilo / éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (2,16 g, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rojo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 8,08 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,23-7,42 (m, 14H), 7,14-7,18 (m, 7H), 7,04 (s, 1H), 4,51 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H).

35 **N⁵-bencil-1-tritil-1H-indazol-5,6-diamina.** A la solución de N-bencil-6-nitro-1-tritil-1H-indazol-5-amina y níquel Raney (1 g) en THF (20 ml) y MeOH (10 ml) a 0 °C se añadió gota a gota N₂H₄·H₂O (10 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (2 g, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color gris que se usó en la siguiente etapa directamente.

40 **1-bencil-5-tritilimidazo[4,5-f]indol-2(1H,3H,5H)-ona.** A la solución de N⁵-bencil-1-tritil-1H-indazol-5,6-diamina (2 g, 4,17 mmol), TEA (1,2 ml, 4,17 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C, se añadió lentamente trifosgeno (1,19 g, 4,17 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 1 h. La mezcla se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo / éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (720 mg, 34 % de rendimiento).

45 **5-bencilimidazo[4,5-f]indazol-6(1H,5H,7H)-ona.** La mezcla de 5-bencil-1-tritilimidazo[4,5-f]indazol-6(1H,5H,7H)-ona (720 mg, 1,42 mmol) en TFA se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró hasta sequedad. Se añadió NH₃/MeOH (7 N), y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 -10 % de MeOH/DCM) para proporcionar el producto deseado (358 mg, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

50 **5-bencil-3-yodoimidazo[4,5-f]indazol-6(1H,5H,7H)-ona.** A la solución de 5-bencilimidazo[4,5-f]indazol-6(1H,5H,7H)-ona (620 mg, 2,35 mmol) en DMF (5 ml), se añadió KOH (657 mg, 11,74 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió NIS (684 mg, 3,05 mmol) a la mezcla y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0-10 % de MeOH/ DCM) para proporcionar el producto deseado (358 mg, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

55 **5-bencil-3-yodo-6-oxo-6,7-dihidroimidazo[4,5-f]indazol-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.** La mezcla de 5-bencil-3-yodoimidazo[4,5-f]indazol-6(1H,5H,7H)-ona (690 mg, 1,77 mmol), DMAP (108 mg, 0,88 mmol), TEA (0,5 ml, 3,54 mmol) en THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esta mezcla, se añadió BOC₂O (1,16 g, 5,3 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró

65

hasta sequedad, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 20 % de acetato de etilo / éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (516 mg, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

5 **5-bencil-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[4,5-f]indazol-6(1H,5H,7H)-ona.** La mezcla de 5-bencil-3-yodo-6-oxo-6,7-dihidroimidazo[4,5-f]indazol-1(5H)-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,51 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico (209 mg, 1,53 mmol), K₂CO₃ (209 mg, 1,53 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (112 mg, 0,15 mmol) en H₂O (3 ml) y dioxano (12 ml) se agitó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 -10 % de MeOH/DCM) para proporcionar el producto deseado (43 mg, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 13,24 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,57 (s, 3H). ESI-MS *m/z*: 356,1.

15 **Ejemplo 12: Síntesis de 6-(1-bencilpiperidin-3-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7(8H)-ona**

15 **4-(6-amino-3-bromo-1-tritil-1H-indazol-5-il)but-3-enoato de etilo.** A una solución de fosfonoacetato de trietilo (1,06 g, 4,73 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C, se añadió NaH (145 mg, 4,73 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. A esta mezcla, se añadió lentamente 6-amino-3-bromo-1-tritil-1H-indazol-5-carbaldehído (1,9 g, 3,94 mmol) en THF (10 ml) y a continuación se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se repartió entre agua y EA. La fase orgánica se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (0-1,5 % de metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (1,9 g, 88 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 553.

20 **3-bromo-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7(8H)-ona.** La mezcla de 4-(6-amino-3-bromo-1-tritil-1H-indazol-5-il)but-3-enoato de etilo (1,7 g, 3,08 mmol) y DBU (9,35 g, 61,54 mmol) en NMP (170 ml) se agitó a 160 °C durante una noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y EA. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (0-3 % de metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (1,0 g, 64 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 506.

25 **3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7(8H)-ona.** La mezcla de 3-bromo-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7(8H)-ona (1,1 g, 2,17 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-il-4-borónico (743 mg, 5,43 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (480 mg, 0,65 mmol) y K₂CO₃ (900 mg, 6,52 mmol) en dioxano/H₂O (50 ml / 5 ml) se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (0-2 % de metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (700 mg, 64 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 519.

30 **6-bromo-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7(8H)-ona.** La mezcla de 3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7(8H)-ona (700 mg, 1,35 mmol) y NBS (1,44 g, 8,10 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 55 °C durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA. La fase orgánica se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM / MeOH = 200/1-75/1) para dar el producto deseado (450 mg, 56 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 597.

35 **6-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7(8H)-ona.** La mezcla de 6-bromo-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7(8H)-ona (170 mg, 0,28 mmol), ácido 1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il-3-borónico (300 mg, 1,38 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (52 mg, 0,07 mmol) y K₂CO₃ (120 mg, 0,85 mmol) en dioxano/H₂O (12 ml / 3 ml) se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM / MeOH = 200/1-50/1) para dar el producto deseado (170 mg, 87 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 690.

40 **3-(7,8-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxo-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinolin-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.** La mezcla de 6-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7(8H)-ona (200 mg, 0,29 mmol), Pd(OH)₂/C (300 mg) y (Boc)₂O (160 mg, 0,73 mmol) en EtOAc (15 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM / MeOH = 200/1-50/1) para dar el producto deseado (80 mg, 40 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 702.

45 **3-(2-metilpiridin-4-il)-6-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7(8H)-ona.** A una solución de 3-(7,8-dihidro-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxo-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-g]quinolin-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0,107 mmol) en DCM (3 ml), se añadieron TFA (3 ml) y Et₃SiH (3 gotas). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con NH₃ (en metanol). La mezcla se concentró al vacío y el residuo (38 mg, 100 % de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS *m/z*: 360.

50 **6-(1-bencilpiperidin-3-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7(8H)-ona.** La mezcla de 3-(2-metilpiridin-4-il)-6-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7(8H)-ona (38 mg, 0,2 mmol) benzaldehído (120 mg, 2,1 mmol) y AcOH (50 mg, 0,83 mmol) en 10 ml de MeOH se agitó a TA durante 2 h. A esta mezcla, se añadió cianoborohidruro sódico (50 mg, 0,79 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM / MeOH = 100/1-10/1) para dar el producto deseado (20 mg, 43 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,70 (m, 2H), 8,44

(s, 1H), 8,39 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,77-3,62 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,21-1,95 (m, 6H). ESI-MS m/z : 450.

Ejemplo 13: Síntesis de 6-(3-clorobencil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1,8-dihidro-5H-pirazolo[4,3-g]quinazolina-5,7(6H)-diona

Ácido 6-acetamido-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-carboxílico. A una solución en agitación de N-(5-formil-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-6-il)acetamida (220 mg, 0,40 mmol) en 40 ml de acetona a temperatura ambiente, se añadió 20 ml de reactivo de Jones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo se sometió a purificación por columna ultrarrápida para dar del producto deseado (68 mg, 30 %).

Ácido 6-amino-3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indazol-5-carboxílico. A una solución en agitación de ácido 6-acetamido-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-carboxílico (268 mg, 0,50 mmol) en 10 ml de dioxano a temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de HCl 6 N. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. El disolvente se retiró. El residuo se diluyó en DCM, y se lavó con NaHCO₃ y agua. La fase orgánica se secó y se concentró al vacío para dar 102 mg de producto en bruto. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

6-amino-N-(3-clorobencil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indazol-5-carboxamida. A una solución en agitación de ácido 6-amino-3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indazol-5-carboxílico en bruto de la etapa previa (14 mg, 0,05 mmol) y (3-clorofenil)metanamina (18 µl, 0,15 mmol) en 2 ml de DMF seca, se añadió HATU (29 mg, 0,075 mmol) seguido de DIEA (45 µl, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua dos veces. La fase orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el producto deseado (11 mg, 54 %) en forma de un polvo de color amarillo.

6-(3-clorobencil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1,8-dihidro-5H-pirazolo[4,3-g]quinazolina-5,7(6H)-diona.

A una solución de 6-amino-N-(3-clorobencil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indazol-5-carboxamida (5 mg, 0,013 mmol) en 3 ml de DCM se añadió Et₃N (14 µl, 0,078 mmol) seguido de CDI (21 mg, 0,128 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se sometió a purificación por HPLC preparativa y TLC preparativa para dar el producto deseado (2,8 mg, 53 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ: 13,62 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,594 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). ESI-MS m/z : 417,1.

Ejemplo 14: Síntesis de 6-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1,8-dihidro-7H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7-ona

6-bromo-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1,8-dihidro-7H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7-ona. A una solución de 3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1,8-dihidro-7H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7-ona (14 mg, 0,025 mmol) en 3,0 ml de DMF a temperatura ambiente se añadió NBS (22 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. La solución seca se concentró y el residuo se sometió a una purificación por columna para dar el producto deseado (12 mg, 75 %).

3-(2-metilpiridin-4-il)-6-(1-fenilvinil)-1-tritil-1,8-dihidro-7H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7-ona. A una solución de 6-bromo-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1,8-dihidro-7H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7-ona (120 mg, 0,20 mmol) y ácido (1-fenilvinil)borónico (89 mg, 0,60 mmol) en 3,0 ml de una mezcla 4:1 de dioxano/agua a temperatura ambiente se añadieron PdCl₂(dppf) (33 mg, 0,04 mmol) y K₂CO₃ (83 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se rellenó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a una purificación por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado (72 mg, 58 % de rendimiento).

6-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1,8-dihidro-7H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7-ona. Una solución en agitación de 3-(2-metilpiridin-4-il)-6-(1-fenilvinil)-1-tritil-1,8-dihidro-7H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7-ona (96,8 mg, 0,16 mmol) en 5 ml de THF anhidro se enfrió a 0 °C en un baño de agua en hielo, y se añadió gota a gota un gran exceso de complejo de borano y sulfuro de dimetilo (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a continuación se añadieron 5 ml de agua desionizada. A la mezcla de reacción, se añadieron 5 ml de NaOH 3 M, seguido de 10 ml de solución de H₂O₂ gota a gota, y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo 3 veces con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío para producir un sólido de color pardo en forma de un producto en bruto. El compuesto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

6-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1,8-dihidro-7H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7-ona. A una solución de la 6-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1-tritil-1,8-dihidro-7H-pirazolo[4,3-g]quinolin-7-ona en bruto de la etapa previa en 10 ml de DCM, se añadió 1 ml de TFA y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado y solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró

al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 % de MeOH en DCM,) para producir un sólido de color amarillo como producto deseado (32 mg, 55 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ: 13,42 (s, 1H), 11,65 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,84 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,60 (s, 3H). ESI-MS *m/z*: 397,2.

Ejemplo 15: Síntesis de dihidrogenofosfato de (6-bencil-3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-1-il)metilo

10 Fosfato de (6-bencil-3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-1-il)metilo y di-
terc-butilo. A una solución en agitación de 6-bencil-3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirazolo[4,3-g]
quinazolin-7-ona (76 mg, 0,20 mmol) en 5,0 ml de DMA seca a temperatura ambiente se añadió Cs₂CO₃ (196 mg,
0,60 mmol) seguido de fosfato de di-terc-butilo (clorometilo) (78 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a
15 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La solución orgánica se
separó y se secó. El disolvente se retiró y el residuo se sometió a una purificación en columna ultrarrápida para dar
el producto deseado (50 mg, 41 % de rendimiento).

Dihidrogenofosfato de (6-bencil-3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-g]quinazolin-1-il)metilo. Una solución de fosfato de (6-bencil-3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-
20 pirazolo[4,3-g]quinazolin-1-il)metilo y di-terc-butilo (80 mg, 0,132 mmol) en 4,0 ml de una mezcla 1:3 de AcOH/H₂O
se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se sometió a una purificación
por HPLC preparativa para dar el producto deseado (38 mg, 58 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ: 10,21 (s, 1H),
8,23 (a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 5H), 5,91 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,44 (s, 2H). ESI-MS *m/z*: 493,1.

Ejemplo 16: Síntesis de 6-(3-cloro-4-fluorobencil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1,8-dihidro-5H-pirazolo[4,3-g]quinazolina-5,7(6H)-diona

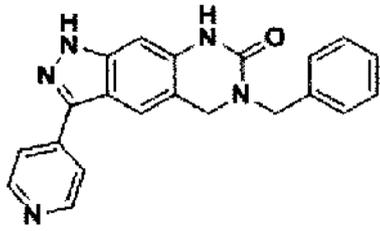
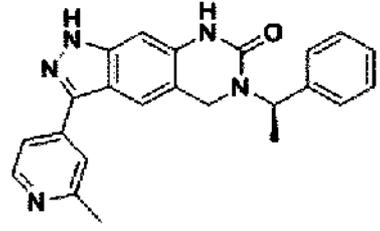
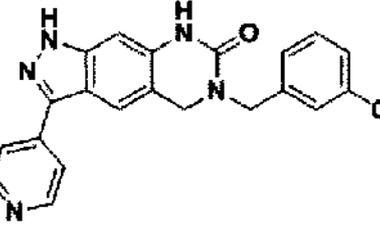
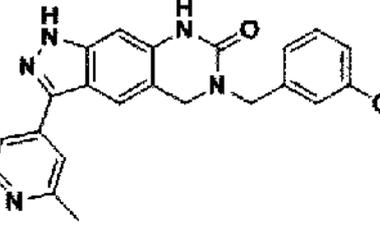
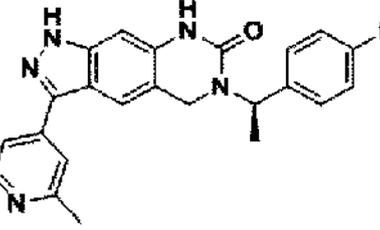
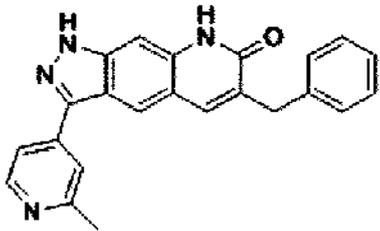
A una solución en agitación de 6-(3-cloro-4-fluorobencil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirazolo[4,3-
30 g]quinazolin-7-ona (8 mg, 0,02 mmol) en 2 ml de DMSO a temperatura ambiente se añadió KMnO₄ (63 mg,
0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. El sólido se retiró por filtración y la solución en
DMSO resultante se sometió a una purificación por HPLC preparativa para dar el producto deseado (2,5 mg 30 %).
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ: 13,71 (a, 1H), 11,60 (a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H),
7,78 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,0, 7,0 Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).
35 ESI-MS *m/z*: 435,1.

Ejemplo 17 Ensayos de inhibición de ERK

La inhibición de la actividad de ERK por parte de los compuestos que se desvelan en el presente documento se
40 determina usando el kit de ensayo de quinasa Z'-LYTE (Life Technologies) con un sustrato peptídico de Ser/Thr 3
(Life Technologies) de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes. El ensayo se realizó con una concentración
de enzima ERK2 (Life Technologies) de 0,47 ng/μl en ATP 100 μM (aproximadamente la *K_m* de ATP para ERK2).
Los valores de CI₅₀ para los compuestos se determinaron con diluciones seriadas 3 veces por duplicado. Los
compuestos se diluyeron en primer lugar en diluciones 1:3 en DMSO al 100 % a 100 x la concentración deseada, y a
45 continuación se diluyeron adicionalmente (1:25) en tampón HEPES 20 mM (Invitrogen) para preparar soluciones 4 x
antes de añadir la solución enzimática. La concentración final de DMSO en el ensayo fue de un 1 %. El volumen final
de reacción fue de 20 μl/pocillo en placas de 384 pocillos. Las reacciones de quinasa se llevaron a cabo o 1 hora
seguido de la reacción de revelado del ensayo (1 hora) en un 20 μl/pocillo en un formato de placa de 384 pocillos.
Uno o más compuestos que se desvelan en el presente documento exhibieron un valor de CI₅₀ menor de 10 nM
50 cuando se sometieron a ensayo en este ensayo (véase la **Figura 1**).

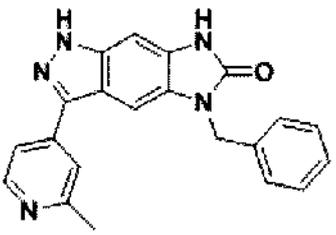
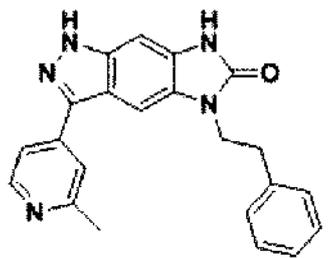
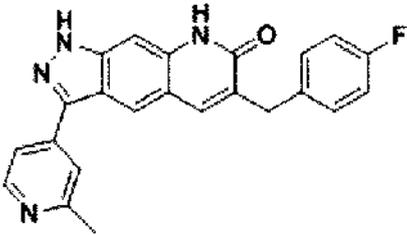
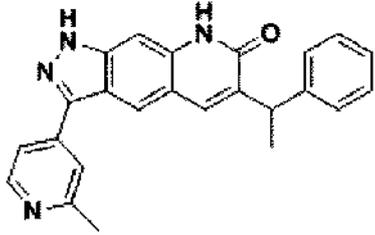
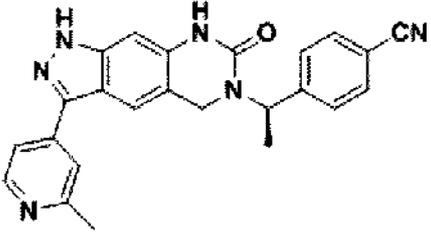
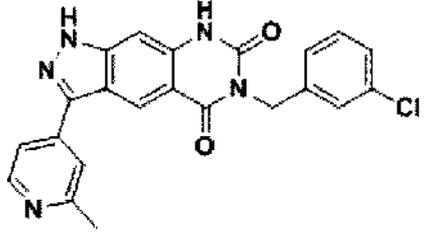
Los compuestos que no están dentro del alcance de la invención son compuestos de referencia.

Tabla 1. Datos de Cl_{50} de ERK2 *in vitro* para compuestos de la invención seleccionados y compuestos de referencia. Se usan los siguientes símbolos: + (mayor de 1000 nM), ++ (de 250 nM a 1000 nM), +++ (de 50 nM a 250 nM), y ++++ (menor de 50 nM).

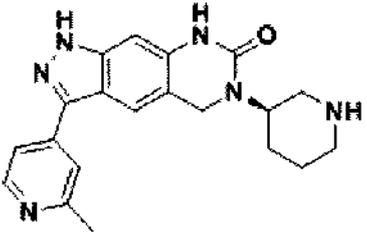
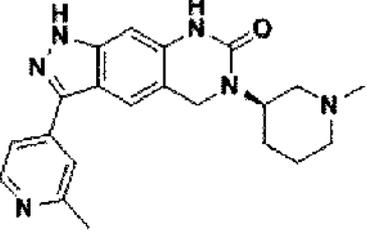
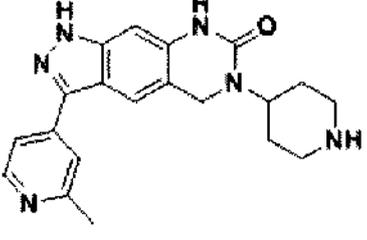
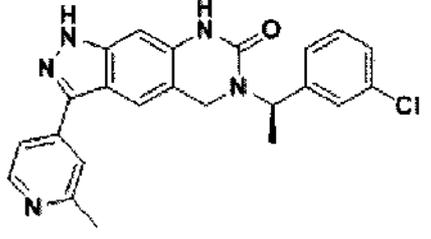
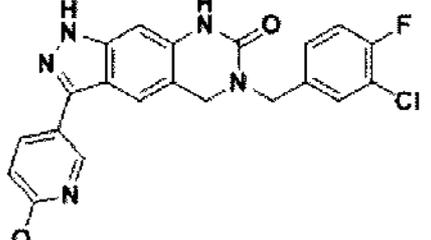
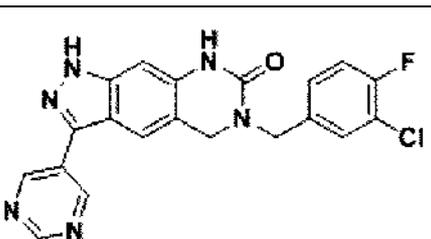
N.º	Estructura química	Cl_{50} de ERK2 (nM)	Peso molecular calculado	Masa encontrada (M + 1)
1		++++	355,4	356,1
2		++++	383,5	384,3
3		++++	389,8	390,1
4		++++	403,9	404,4
5		+++	401,4	402,2
6		+++	366,4	367,2

7		++++	405,4	406,2
8		++++	421,9	422,2
9		++++	400,4	401,4
10		++++	399,4	400,3
11		++++	405,4	406,3
12		+++	437,4	438,2

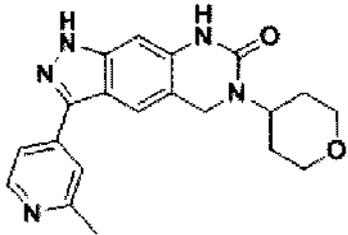
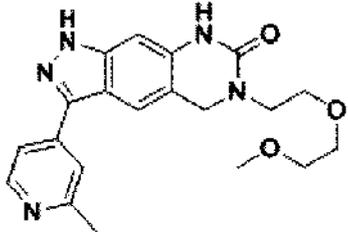
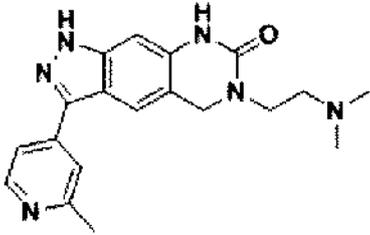
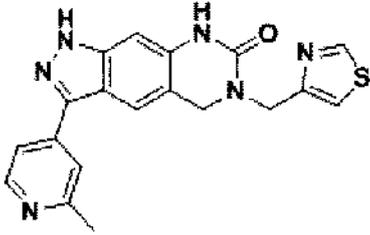
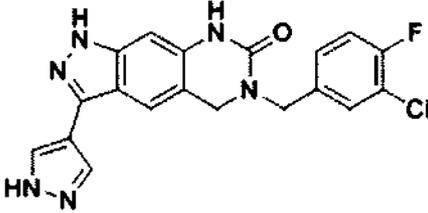
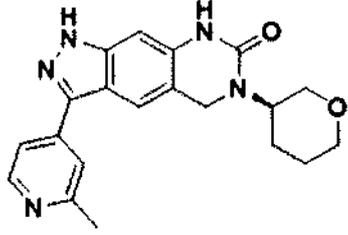
13		++++	405,4	406,3
14		++++	403,9	402,5 (M - 1)
15		+++	435,8	436,1
16		++++	417,9	418,2
17		+++	413,4	414,2
18		++++	401,4	402,2

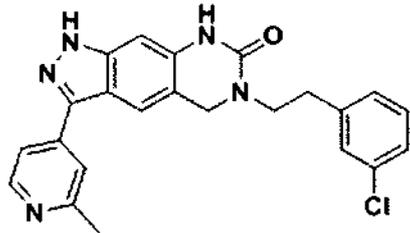
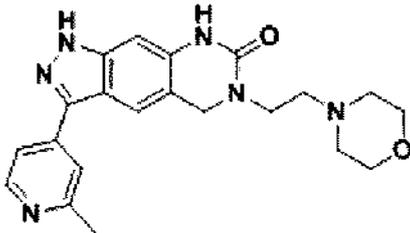
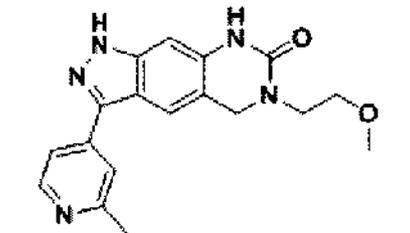
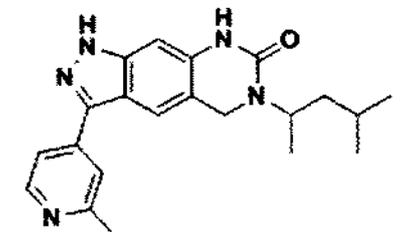
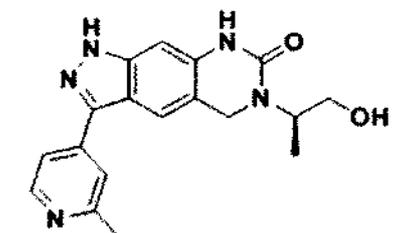
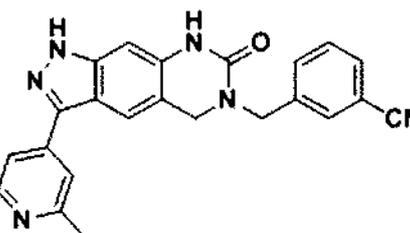
19		++++	355,4	356,2
20		+++	369,4	370,2
21		+++	384,4	385,2
22		++++	380,4	381,2
23		++++	408,5	409,2
24		+++	417,1	418,1

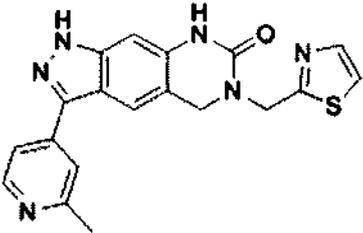
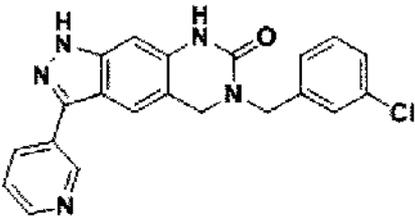
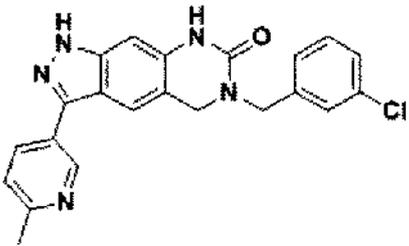
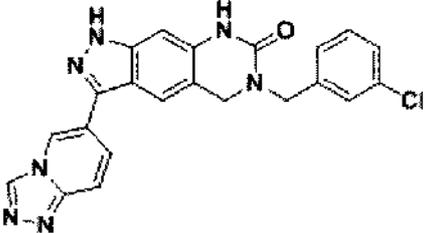
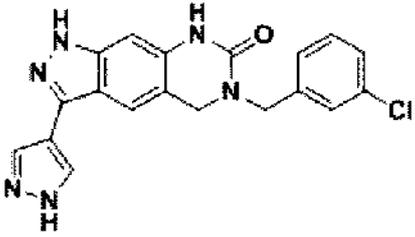
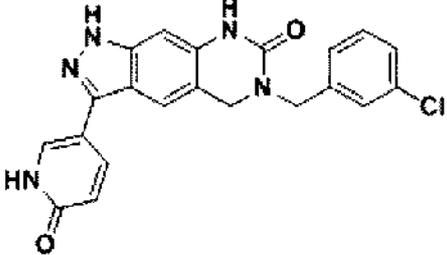
25		++	391,7	391
26		++++	433,9	434,1
27		++++	383,4	384,2
28		+++	417,9	418,4
29		++	374,0	375,2
30		++++	387,4	388,2
31		++++	410,8	411,1

32		+++	362,4	363,2
33		++++	376,5	377,3
34		+++	362,4	363,2
35		++++	417,9	418,1
36		++++	437,9	438,1
37		++++	438,8	439,1

38		++++	437,9	438,1
39		++++	394,4	395,2
40		+++	424,8	425,1
41		++++	437,9	438,2
42		+++	370,8	371,1
43		++++	323,3	325,2

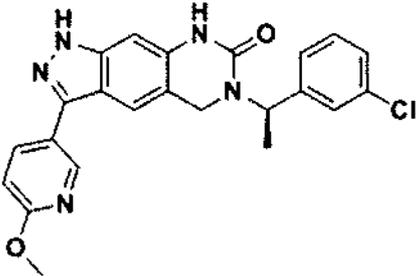
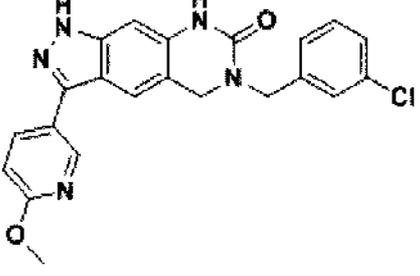
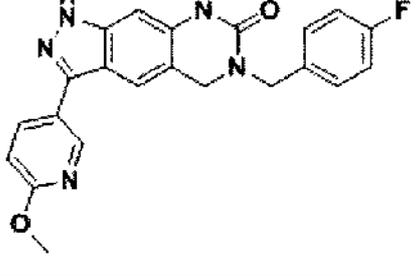
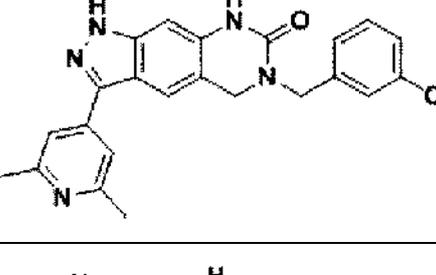
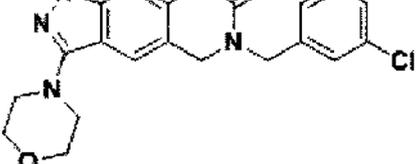
44		++++	363,4	364,2
45		++++	381,4	382,2
46		+++	350,4	351,2
47		++++	376,4	377,1
48		++++	396,8	397,1
49		++++	363,4	364,2

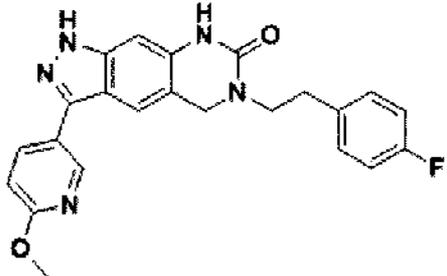
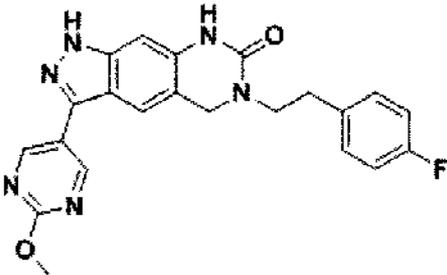
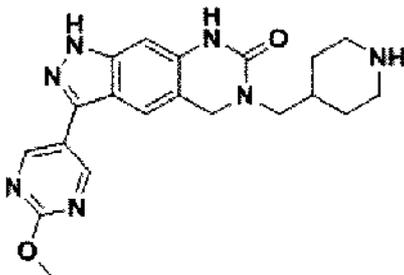
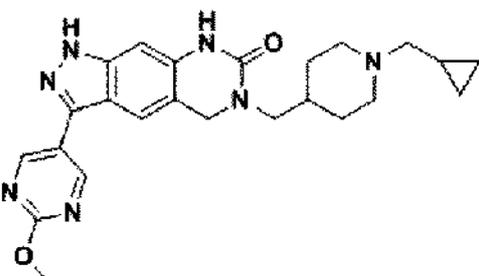
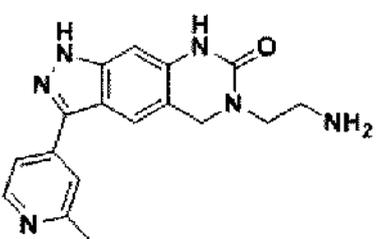
50		++++	417,9	418,1
51		++++	392,5	393,2
52		++++	337,4	338,2
53		++++	363,5	364,2
54		++++	337,4	338,2
55		++++	394,4	395,2

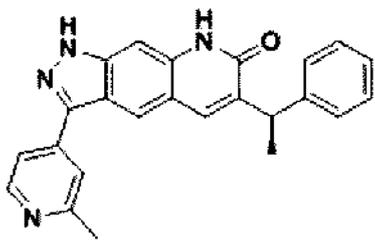
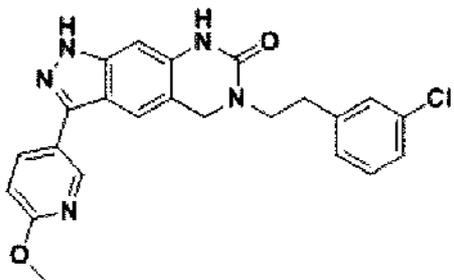
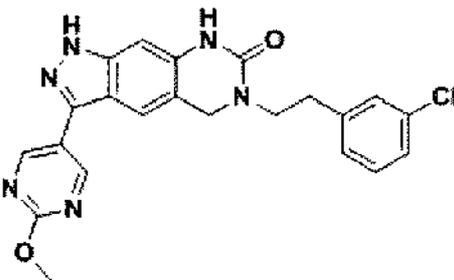
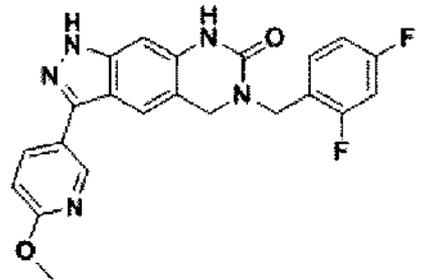
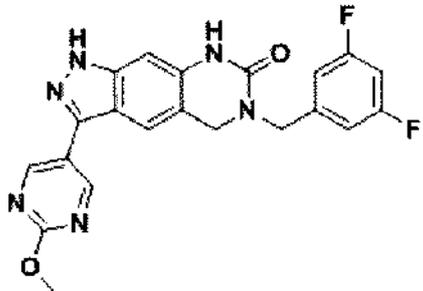
56		++++	376,4	377,2
57		++++	389,8	390,1
58		++++	403,9	404,1
59		++++	429,9	430,1
60		++++	378,8	379,1
61		++++	405,8	406,1

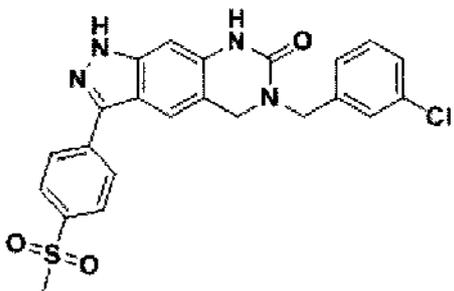
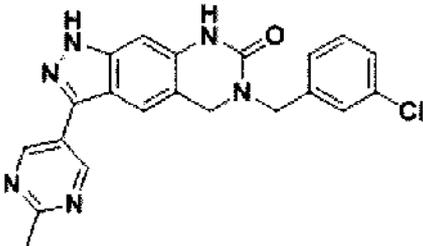
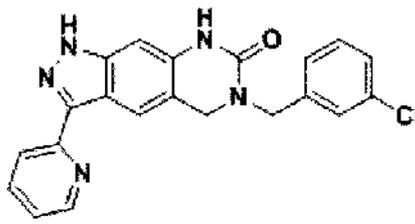
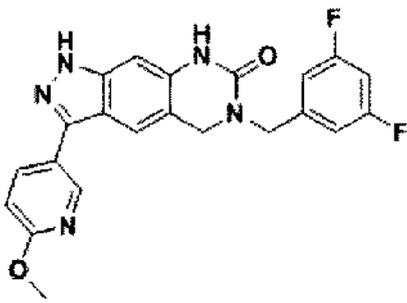
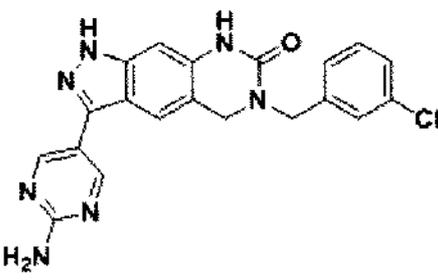
62		+++	416,5	417,3
63		++++	452,6	453,3
64		++++	394,5	395,3
65		++++	408,5	409,2
66		++++	390,8	391,1
67		++	415,5	416,2

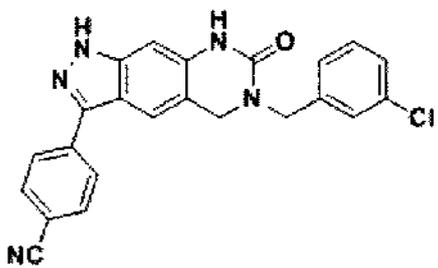
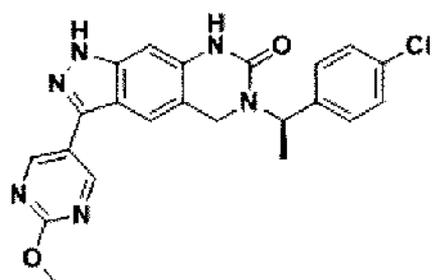
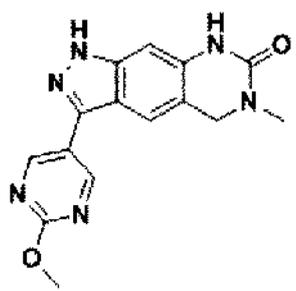
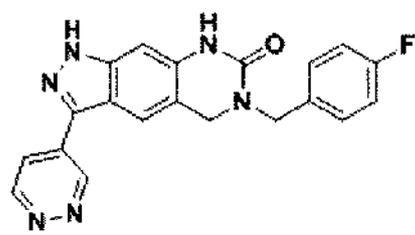
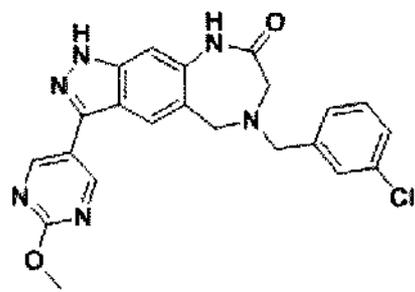
68		++++	420,9	421,1
69		+++	416,5	417,2
70		++++	452,6	453,3
71		++++	434,9	435,1
72		++++	404,4	405,1
73		+	412,5	413,2

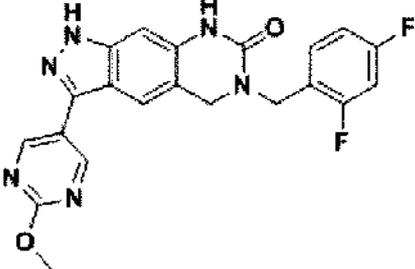
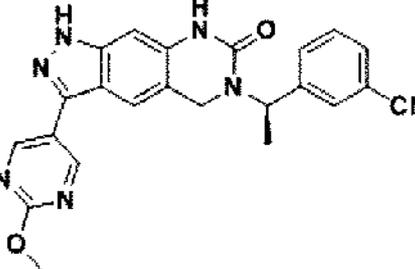
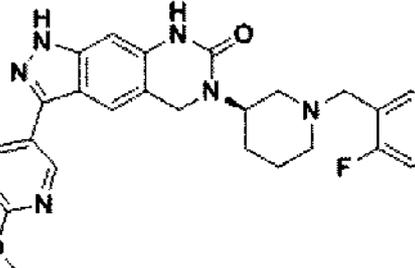
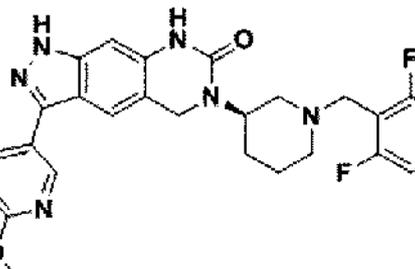
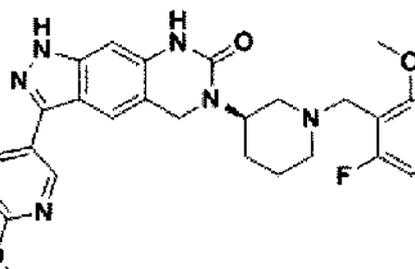
74		+++	433,9	434,1
75		++++	419,9	420,1
76		++++	403,4	404,1
77		++++	417,9	418,1
78		++++	397,9	398,1

79		++++	417,4	418,1
80		++++	418,4	419,1
81		++	393,4	394,2
82		++	447,5	448,3
83		++++	322,4	323,2

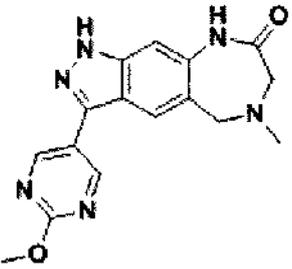
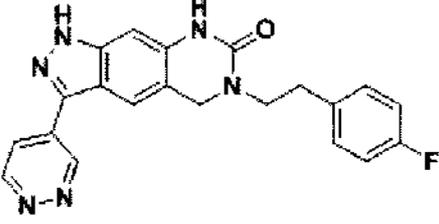
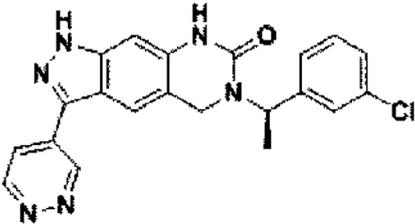
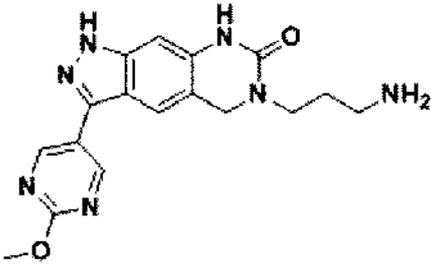
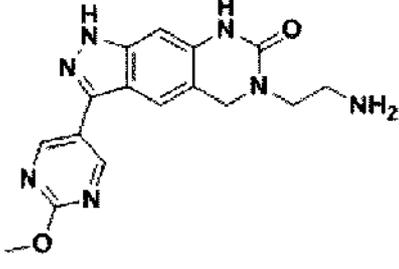
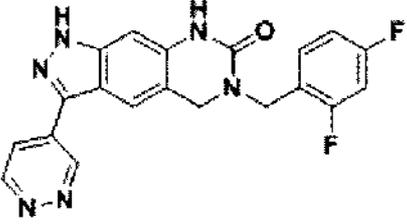
84		++++	380,4	381,2
85		++++	433,9	434,1
86		++++	434,9	435,1
87		++++	421,4	422,1
88		++++	422,4	423,1

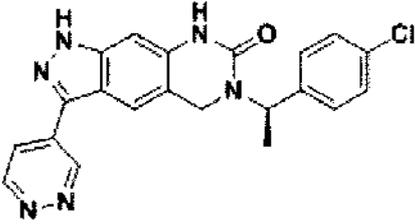
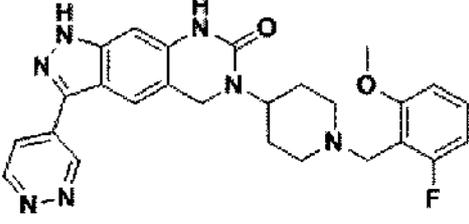
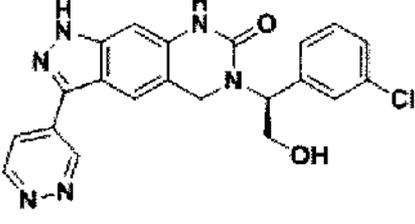
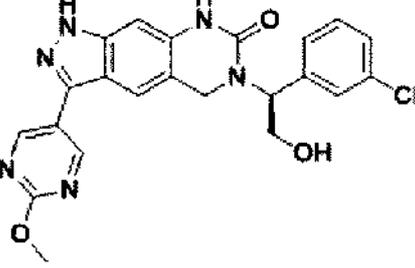
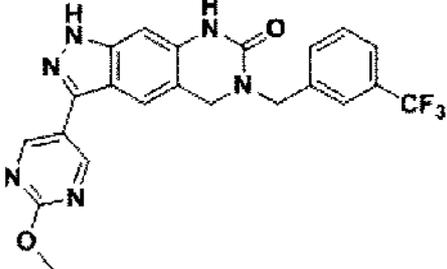
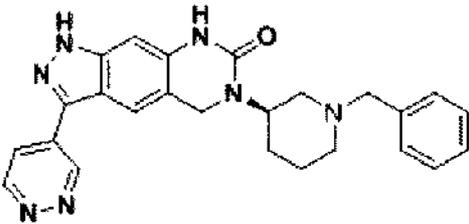
89		++++	466,9	467
90		++++	404,9	405,1
91		+++	389,8	390,1
92		++++	421,4	422,1
93		++++	405,8	406,1

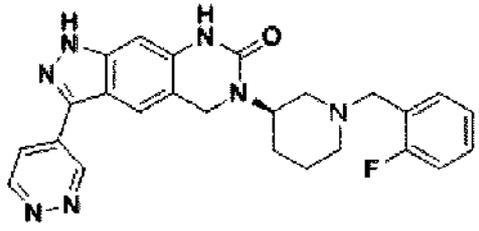
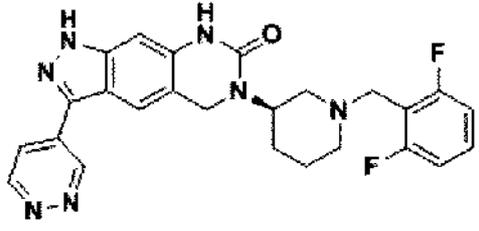
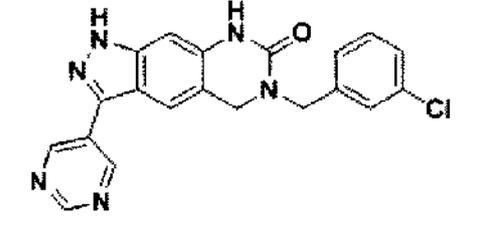
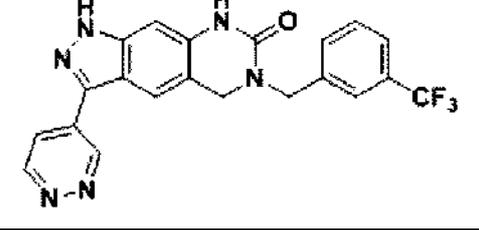
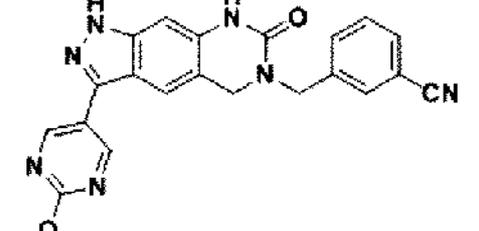
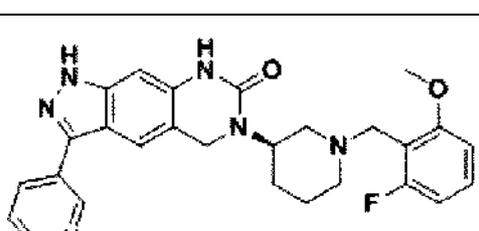
94		+++	413,9	414,1
95		++++	434,9	435,1
96		+++	310,3	311,1
97		++++	374,4	375,1
98		+	434,9	435,1

99		++++	422,4	423,1
100		++++	425,4	426,1
101		++++	487,5	488,2
102		++++	505,5	506,2
103		++++	517,6	518,2

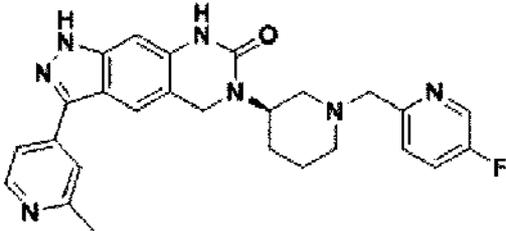
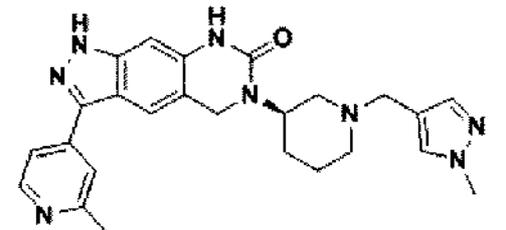
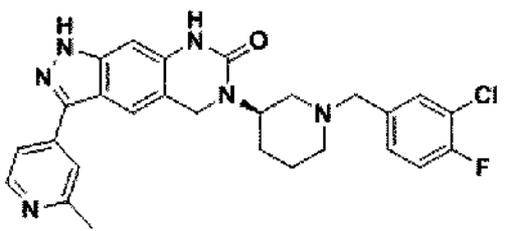
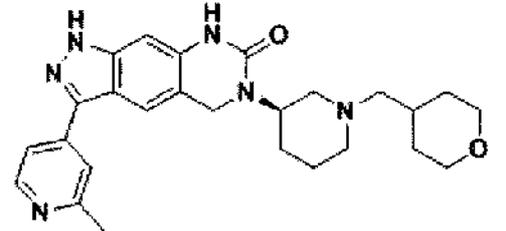
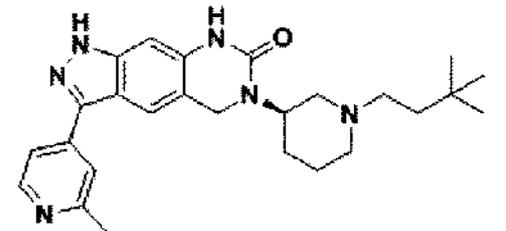
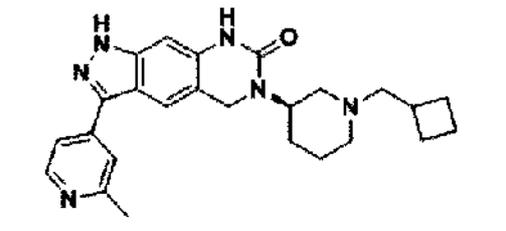
104		++++	469,5	470,2
105		++++	409,4	410,2
106		+++	395,4	396,2
107		++	448,9	449,1
108		+++	403,9	404,1

109		+	324,3	325,2
110		++++	388,4	389,2
111		++++	404,9	405,1
112		++++	353,4	354,2
113		+++	339,4	340,2
114		++++	392,4	393,1

115		++++	404,9	405,1
116		+++	487,5	488,2
117		++++	420,9	421,1
118		++++	450,9	451,1
119		++++	454,4	455,1
120		++++	439,5	440,1

121		++++	457,5	458,2
122		++++	475,5	476,2
123		++++	390,8	391,1
124		++++	424,4	425,1
125		++++	411,4	412,2
126		++++	487,5	488,2

127		++++	392,4	393,1
128		++++	381,4	382,1
129		+++	431,9	432,1
130		+++	418,4	419,1
131		+++	467,6	468,2

132		++++	471,5	472,2
133		++++	456,5	457,2
134		++++	505,0	505,2
135		+++	460,6	461,2
136		+++	446,6	447,3
137		+++	430,5	431,3

138		+++	444,6	445,2
139		++++	457,5	458,2
140		++++	473,6	474,2
141		+++	458,6	459,3
142		++++	470,6	471,3
143		++++	488,5	489,2
144		++++	500,6	501,2

145		++++	466,6	467,2
146		++++	438,5	439,2
147		+++	474,5	475,5
148		++++	454,6	455,2
149		++++	412,5	413,2
150		++++	483,6	484,2
151		++++	470,5	471,2

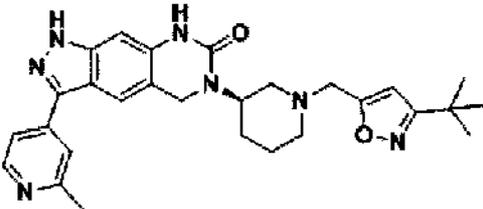
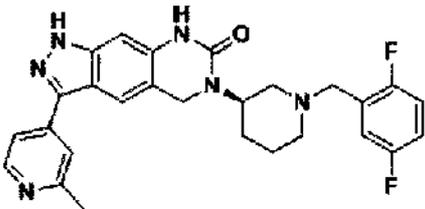
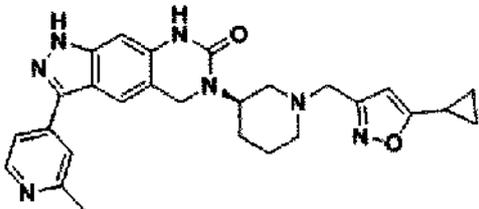
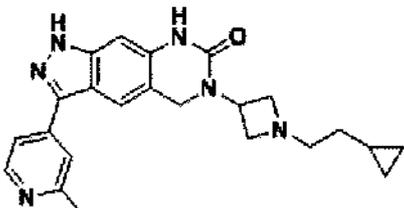
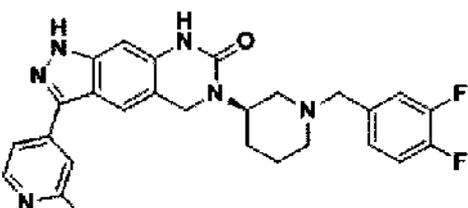
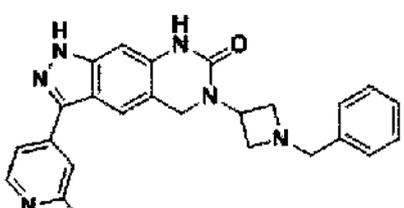
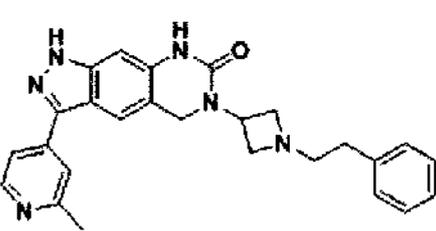
152		++++	501,0	501,2
153		++++	452,6	453,2
154		++++	466,6	467,2
155		++++	430,5	431,3
156		++++	487,0	487,2
157		+++	466,6	467,2
158		++++	487,0	487,1

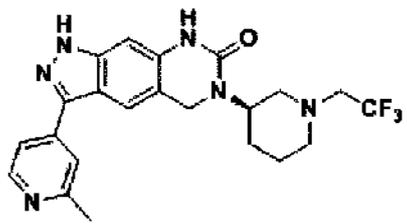
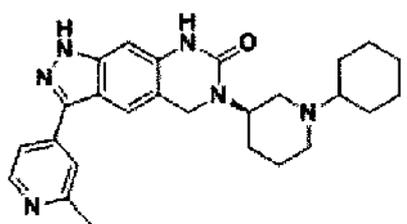
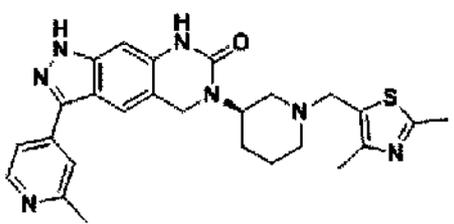
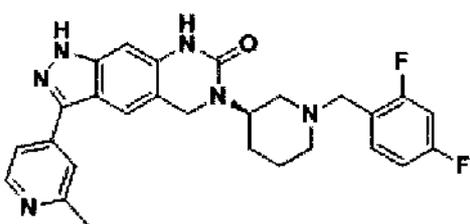
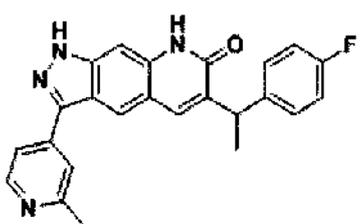
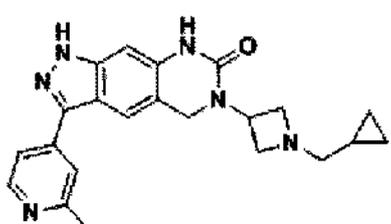
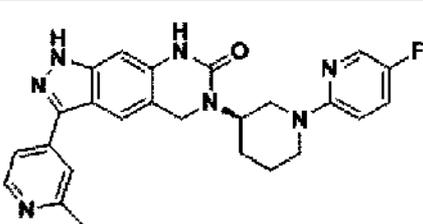
159		++++	487,0	487,2
160		+++	386,5	387,2
161		++++	521,5	522,2
162		++++	486,5	487,2
163		++++	488,5	489,2
164		++++	501,0	501,2
165		++++	459,6	460,3

166		++++	454,5	455,5
167		+++	484,6	485,2
168		++++	467,6	468,5
169		++++	432,6	433,2
170		++++	467,6	468,2
171		+++	453,5	454,2
172		++++	466,5	467,2

173		++++	464,9	465,1
174		++++	473,0	473,2
175		++++	430,5	431,2
176		++++	446,9	447,2
177		++++	466,6	467,2
178		++++	458,5	459,2

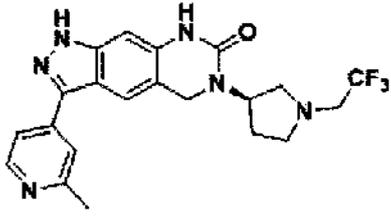
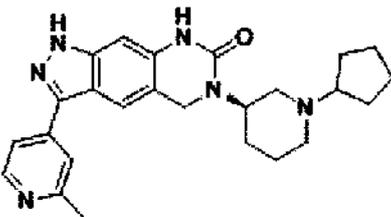
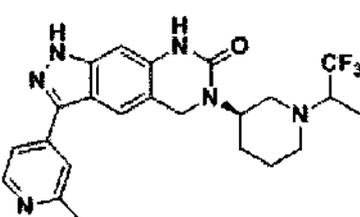
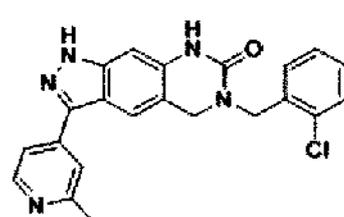
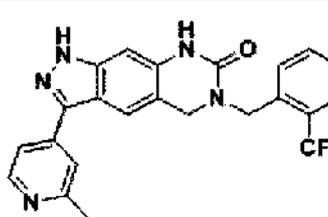
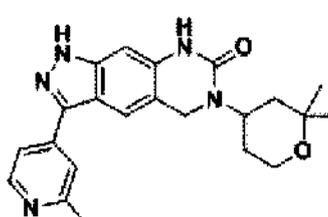
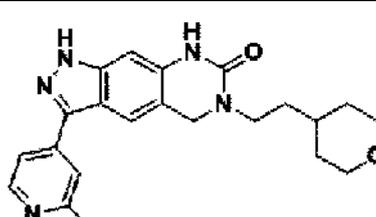
179		+++	484,6	485,2
180		+++	501,0	501,2
181		+++	414,9	415,1
182		+++	430,5	431,3
183		+++	467,6	468,2
184		++++	470,5	471,2
185		++++	488,5	489,2

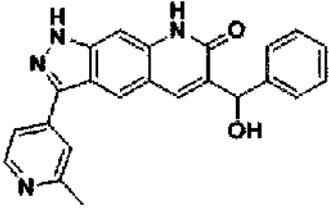
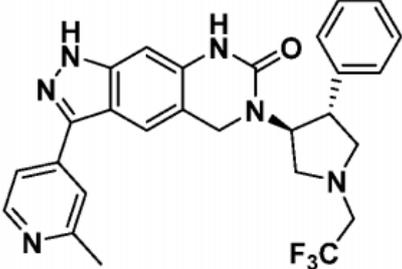
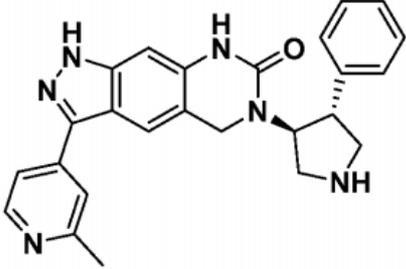
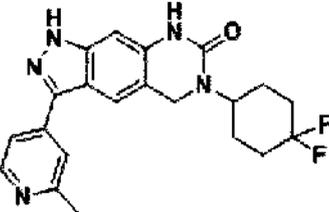
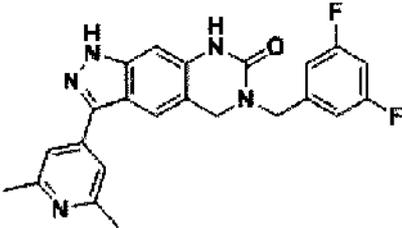
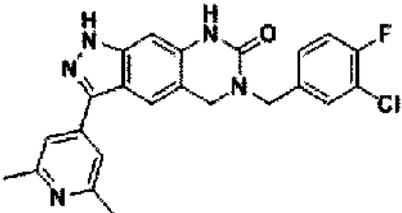
186		+++	499,6	500,3
187		++++	488,5	489,2
188		++++	483,6	484,2
189		+++	402,5	403,2
190		++++	488,5	489,2
191		++++	424,5	425,2
192		+++	438,5	439,2

193		++++	444,5	445,2
194		+++	444,6	445,5
195		+++	487,6	488,3
196		++++	488,5	489,2
197		++++	398,4	399,2
198		++	388,5	389,1
199		++++	457,5	458,2

200		++++	488,5	489,4
201		++	480,6	481,5
202		++	524,5	525,5
203		++++	460,6	461,5
204		++++	361,4	362,3
205		++++	347,4	348,3
206		++	430,5	431,4

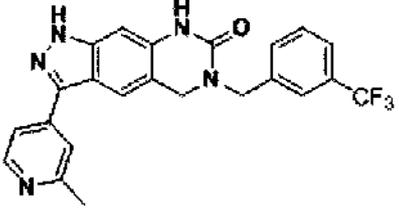
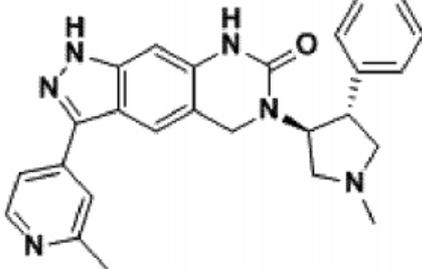
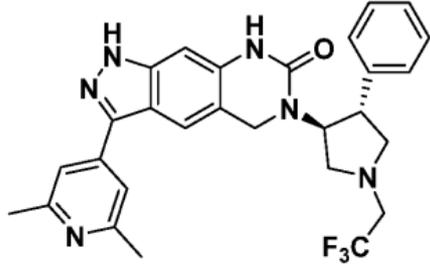
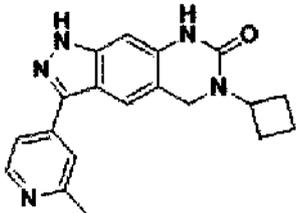
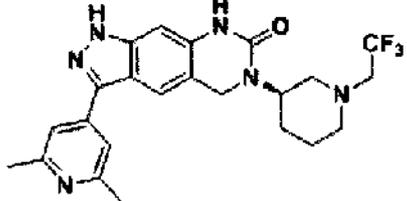
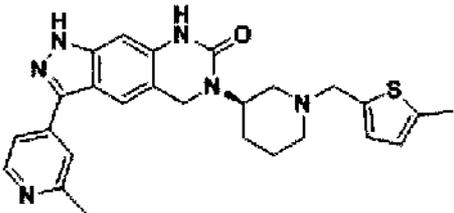
207		+++	418,5	419,4
208		+++	466,6	467,5
209		++++	446,5	447,4
210		+++	416,5	
211		++++	377,4	378,2
212		++++	361,4	362,2
213		++++	375,2	376,3

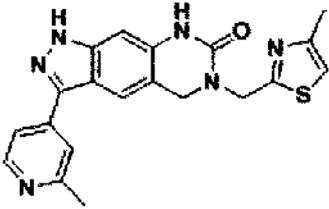
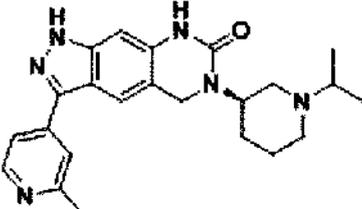
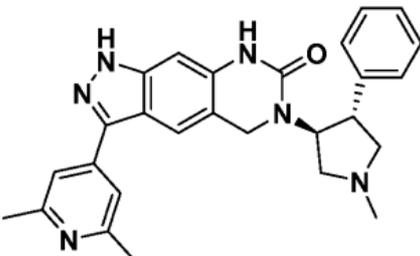
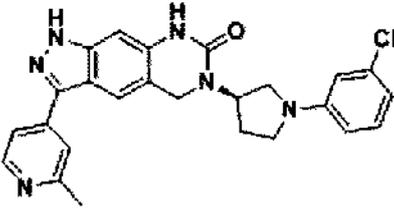
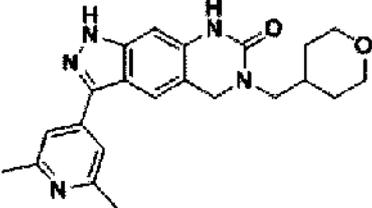
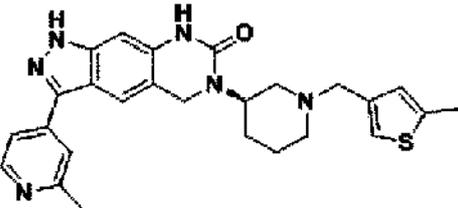
214		++++	430,4	431,1
215		+++	430,5	431,3
216		++++	458,5	459,3
217		++++	403,9	404,2
218		++++	437,4	438,2
219		++++	391,5	392,3
220		++++	391,5	392,7

221		++++	382,4	383,2
222	 <p>(Racemato)</p>	+++	506,5	507,3
223	 <p>(Racemato)</p>	++++	424,5	425,3
224		++++	397,4	398,2
225		++++	419,4	420,1
226		++++	435,9	436,1

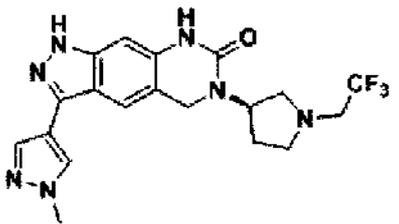
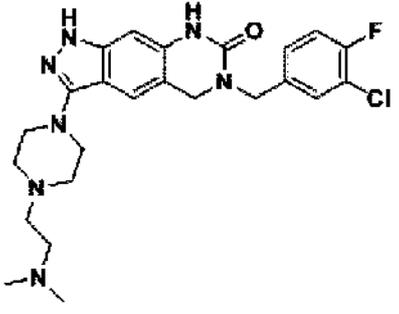
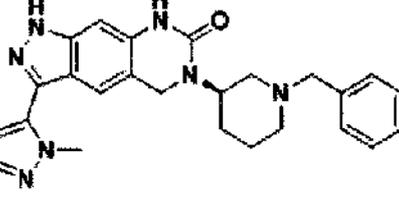
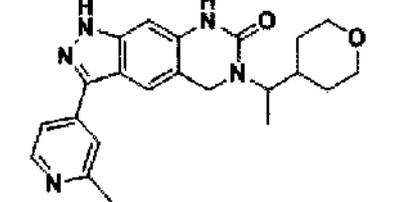
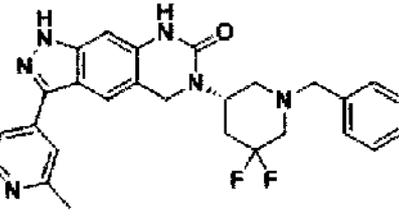
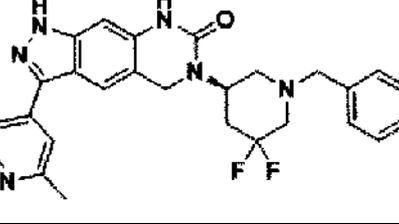
227		++++	389,5	390,1
228		++++	404,5	405,1
229		++++	383,4	384,2
230			431,9	432,1
231		++++	474,9	475,1
232		++++	466,5	467,2

233		++++	451,4	452,2
234		++++	390,5	391,1
235		+++	392,8	393,1
236		+++	462,6	461,4 (M - 1)
237		++++	444,5	445,2
238		+++	453,5	454,2
239		++++	361,4	362,2

240		++++	437,4	438,2
241	 <p>(Racemato)</p>	++++	438,5	439,2
242	 <p>(Racemato)</p>	+++	520,5	521,3
243		++++	333,4	334,2
244		++++	458,5	459,3
245		++++	472,6	473,2

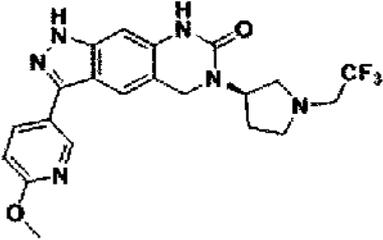
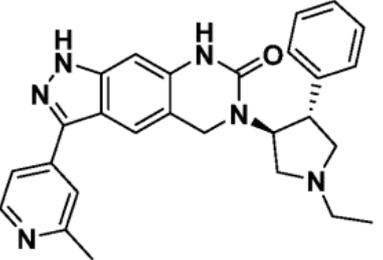
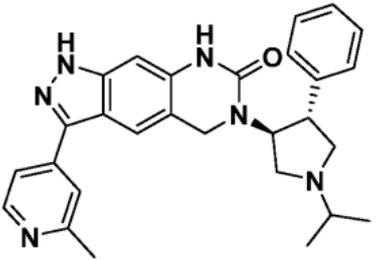
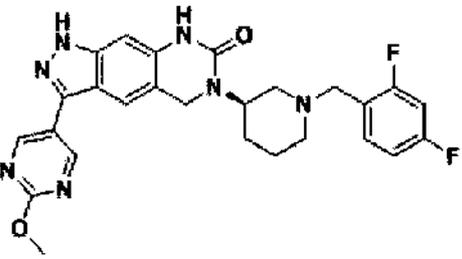
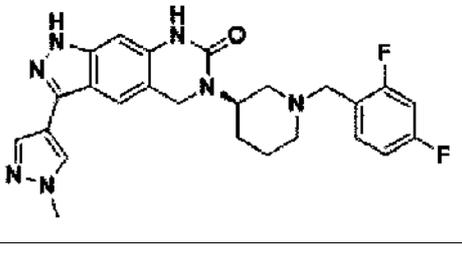
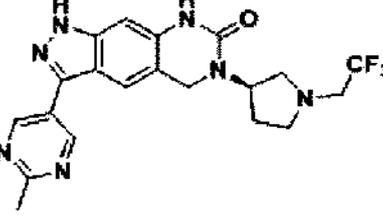
246		++++	390,5	391,1
247		++++	404,5	405,3
248	 (Racemato)	++++	452,6	453,3
249		+++	458,9	459,2
250		++++	391,5	392,2
251		++++	472,6	472,3 (M - 1)

252		++++	458,6	459,2
253		++++	347,4	348,2
254		++++	458,6	459,2
255		++++	362,4	363,1
256		++++	376,5	377,2
257		+++	443,5	444,2
258		++++	333,4	334,1

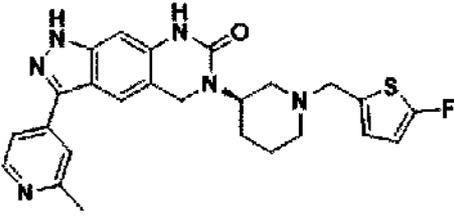
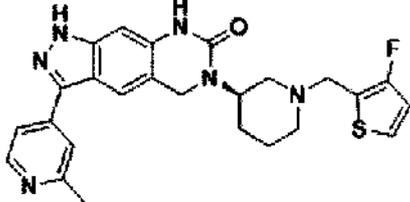
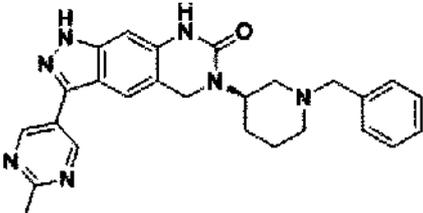
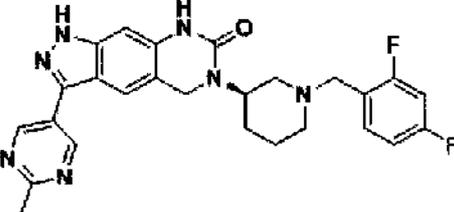
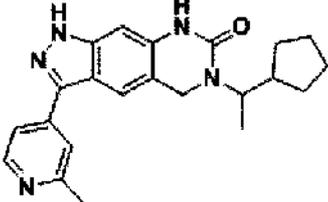
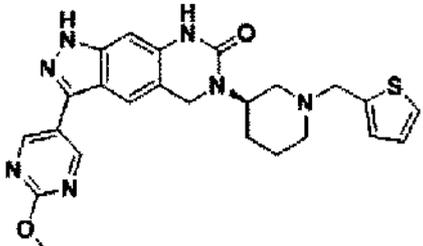
259		++++	419,4	420,1
260		++	486,0	486,2
261		++++	441,5	442,2
262		++++	391,5	392,2
263		++	488,5	489,2
264		++++	488,5	489,3

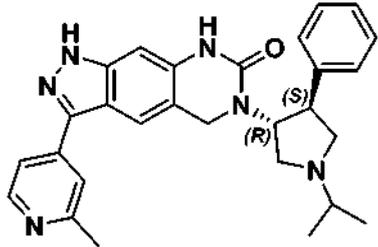
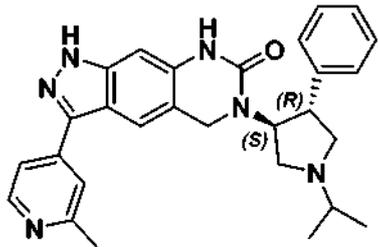
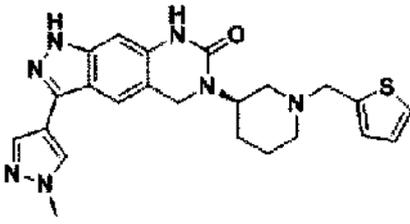
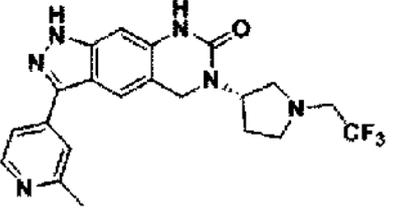
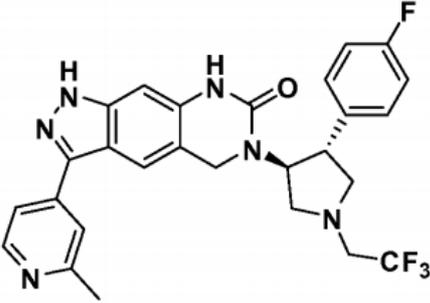
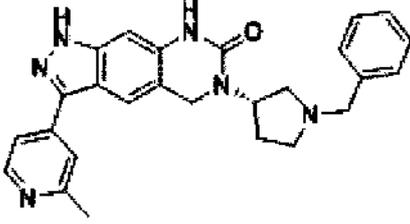
265		+++	419,4	420,1
266		++++	372,5	373,2
267		++++	444,5	445,1
268		+++	390,5	391,3
269		++++	378,4	379,2
270		++++	468,6	469,2

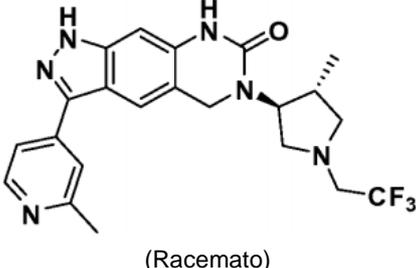
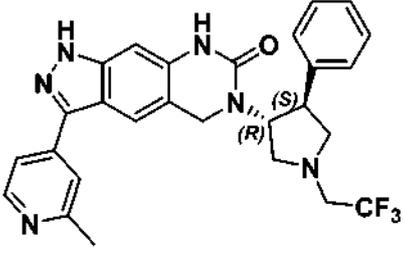
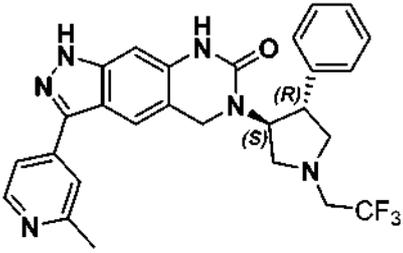
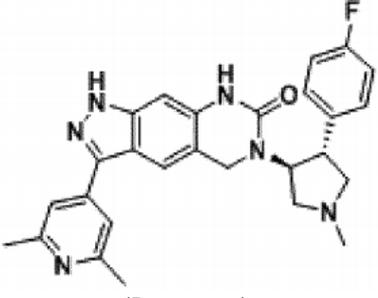
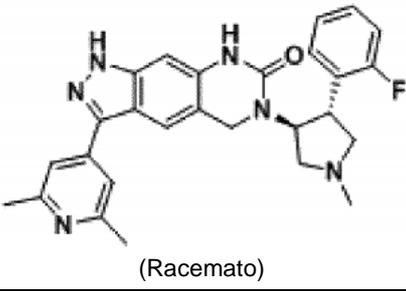
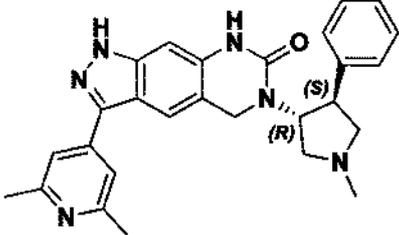
271		++++	504,5	505,2
272		++++	468,6	469,2
273		++++	504,5	505,2
274		++++	430,4	431,1
275		++++	452,6	453,2
276		++++	447,4	448,2

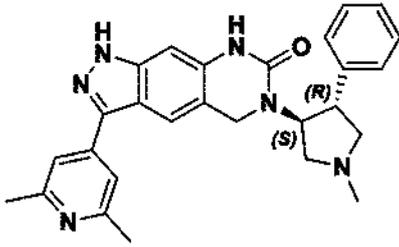
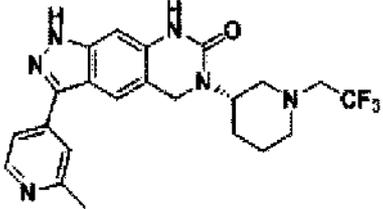
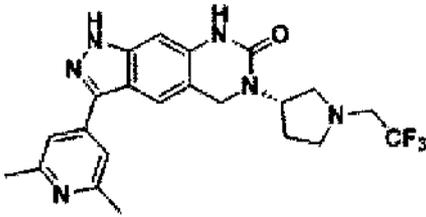
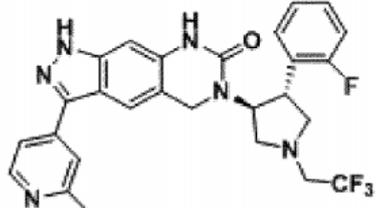
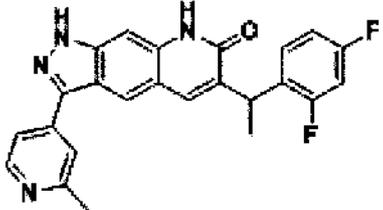
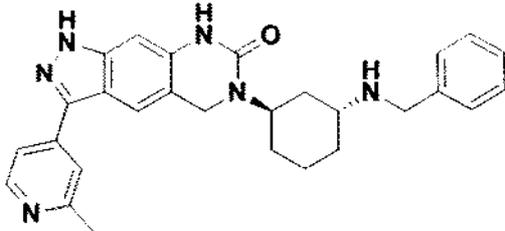
277		++++	446,4	447,1
278	 <p>(Racemato)</p>	++++	452,6	453,2
279	 <p>(Racemato)</p>	++++	466,6	467,2
280		++++	505,5	506,2
281		++++	477,5	478,2
282		++++	431,4	432,2

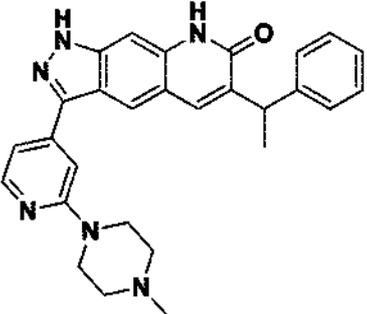
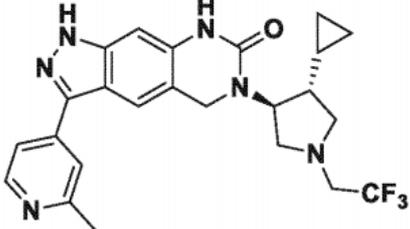
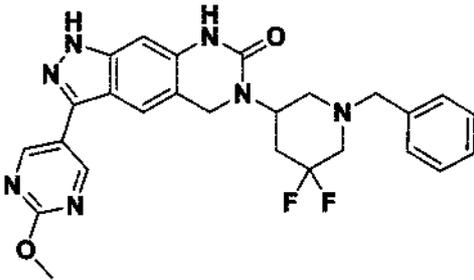
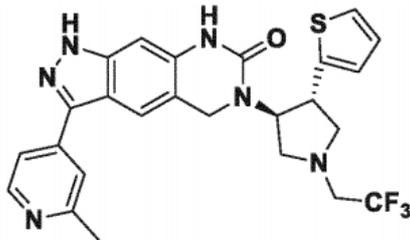
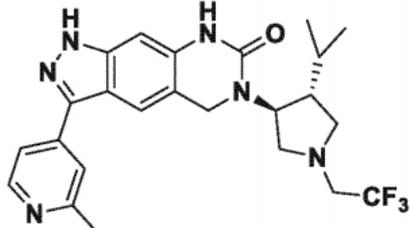
283		+++	347,4	348,2
284		++++	488,5	489,2
285		++++	441,5	442,2
286		++++	418,5	419,2
287		+++	398,4	399,1
288		++++	398,4	399,2
289		++++	344,4	345,2

290		++++	476,6	477,2
291		++++	476,6	477,3
292		++++	453,5	454,3
293		++++	489,5	490,3
294		++++	375,5	376,2
295		++++	475,6	476,2

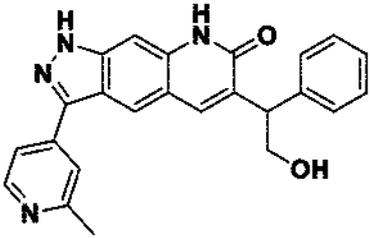
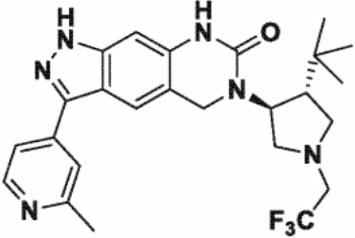
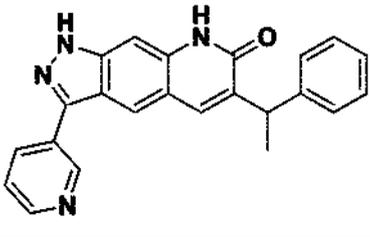
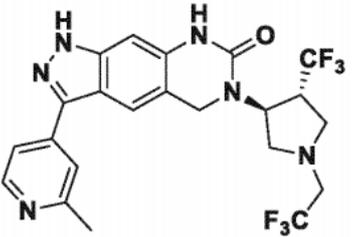
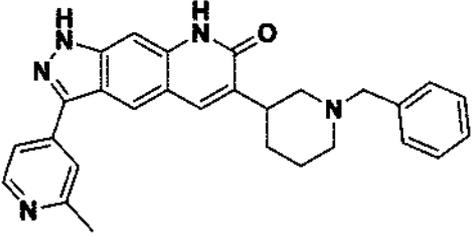
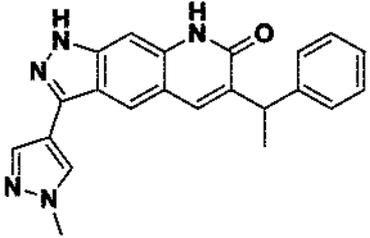
296		+++	466,6	467,3
297		++++	466,6	467,2
298		++++	447,6	448,2
299		++++	430,4	431,2
300	 (Racemato)	++++	524,5	525,2
301		++++	438,5	439,2

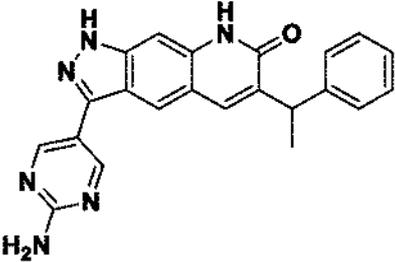
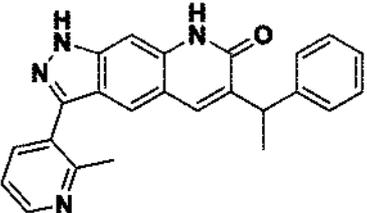
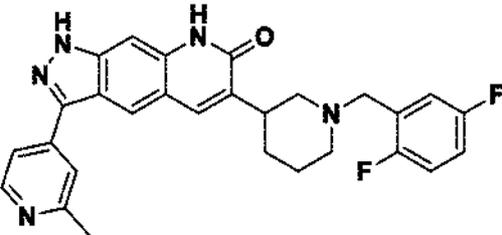
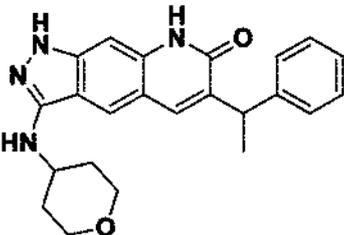
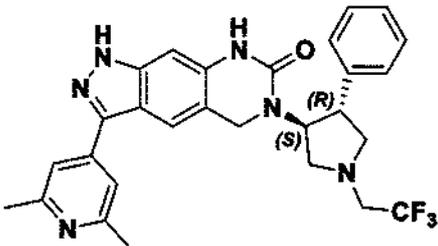
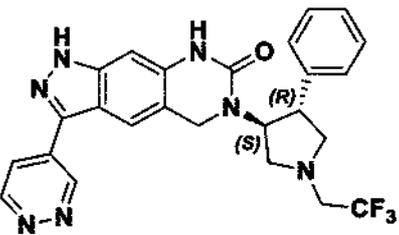
302	 <p>(Racemato)</p>	++++	444,5	445,2
303		++	506,5	507,2
304		++++	506,5	507,2
305	 <p>(Racemato)</p>	+++	470,5	471,2
306	 <p>(Racemato)</p>	++++	470,5	471,2
307		+++	452,6	453,2

308		++++	452,6	453,2
309		+++	444,5	445,2
310		++++	444,5	445,2
311	 <p>(Racemato)</p>	+++	524,5	525,2
312		+++	416,4	417,2
313		++++	466,6	467,3

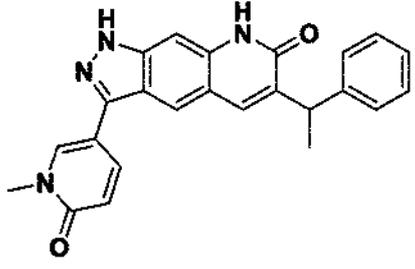
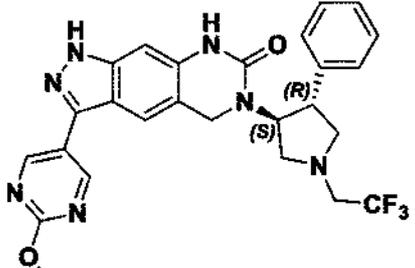
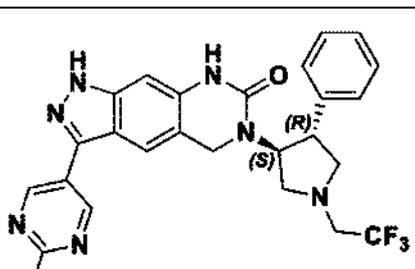
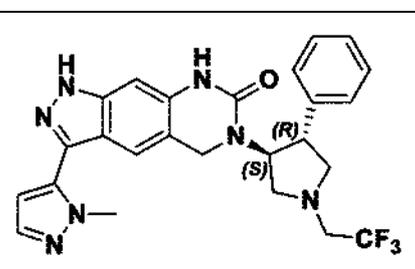
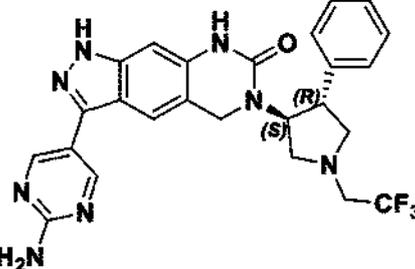
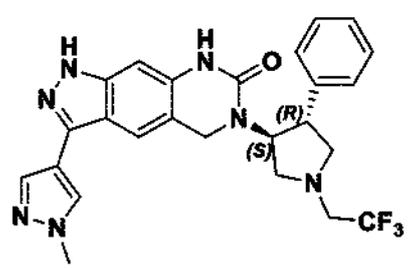
318		++++	464,6	465,3
319	<p>Mezcla racémica</p> 	+++	470,5	471,2
320		+++	505,5	506,3
321	<p>Mezcla racémica</p> 	++++	512,6	513,3
322	<p>Mezcla racémica</p> 	+++	472,5	473,3

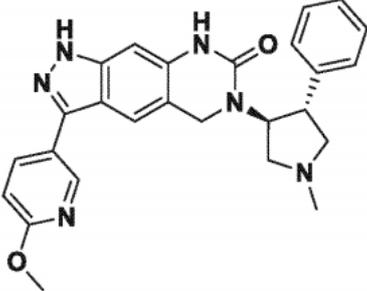
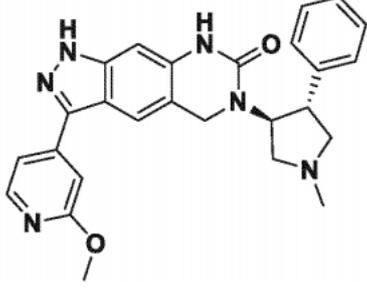
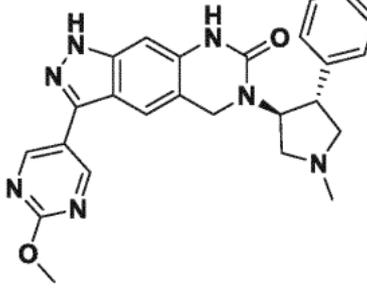
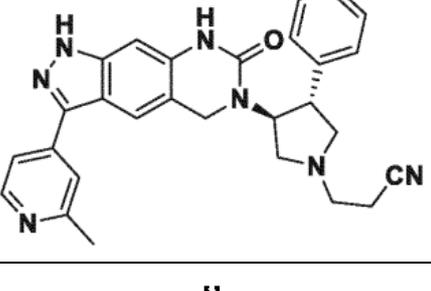
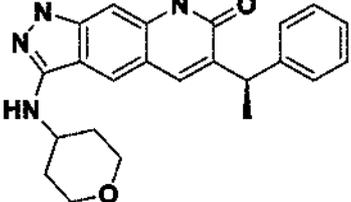
323		++++	367,4	368,2
324		+++	451,5	452,3
325		++++	451,5	452,3
326		++++	366,4	367,2
327	Mezcla racémica 	++	404,5	405,3

328		++++	396,4	397,2
329	 <p>Mezcla racémica</p>	++	486,5	487,4
330		++++	366,4	367,2
331	<p>Mezcla racémica</p> 	++++	498,4	499,3
332		++++	449,5	450,4
333		++++	369,4	370,2

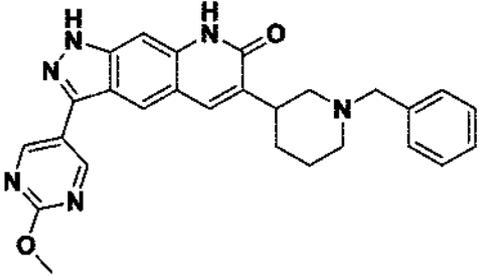
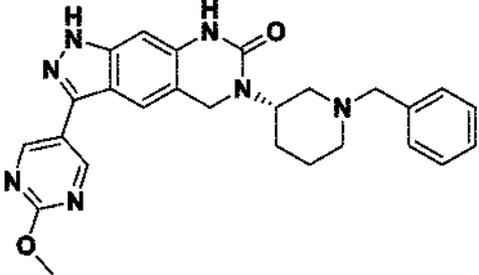
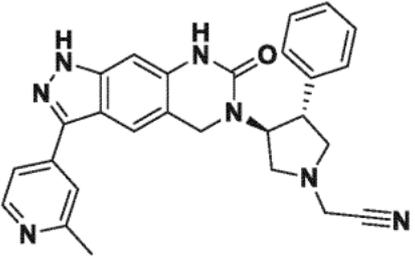
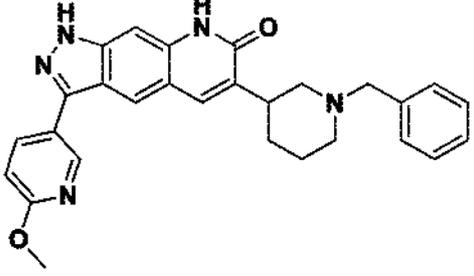
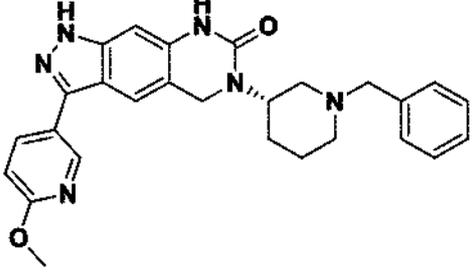
334		++++	382,4	383,2
335		++++	380,4	381,2
336		++++	485,5	486,2
338		++++	388,5	389,2
339		++++	520,5	521,4
340		++++	493,5	494,4

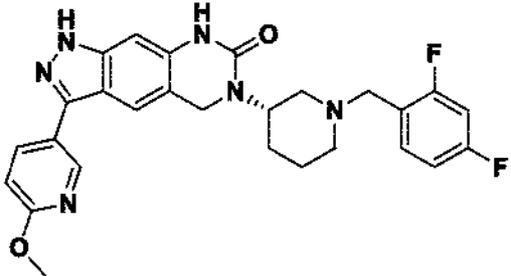
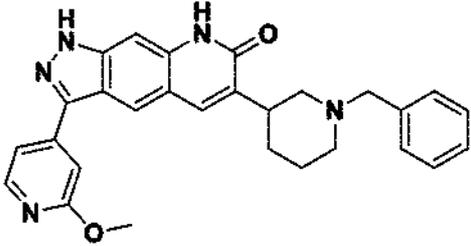
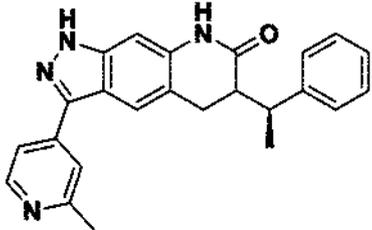
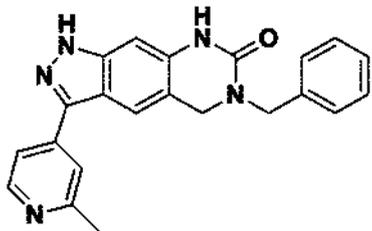
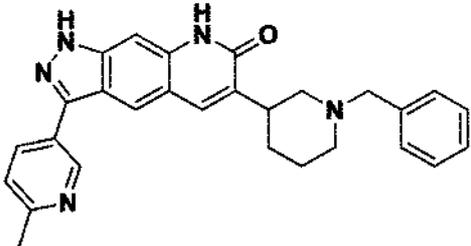
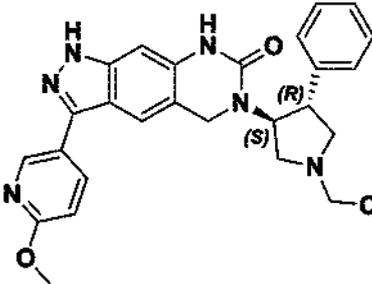
341		++++	492,5	493,3
342		++++	492,5	493,3
343		+++	380,4	381,2
344		++++	381,4	382,1
345		++++	374,4	375,2
346		++++	522,5	523,3

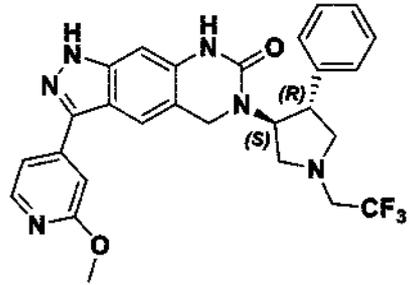
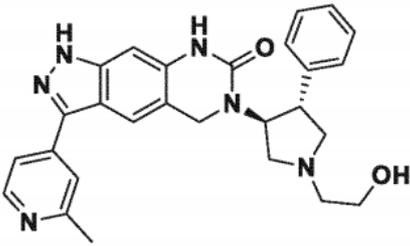
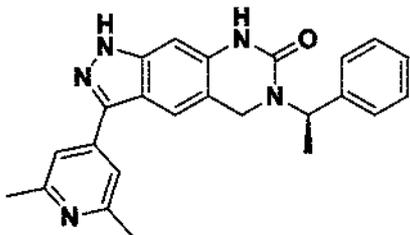
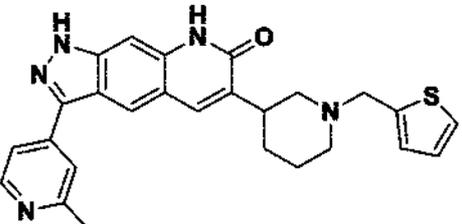
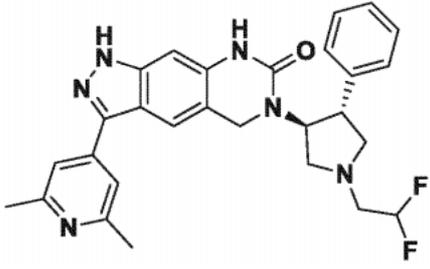
347		++++	396,4	397,1
348		++++	523,5	524,4
349		++++	507,5	508,3
350		++	495,5	496,3
351		++++	508,5	509,2
352		++++	495,5	496,2

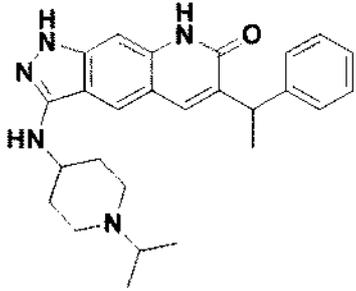
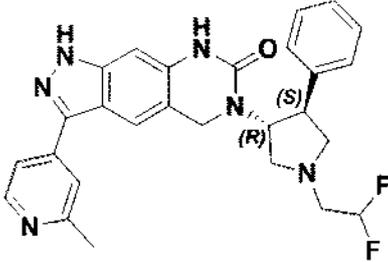
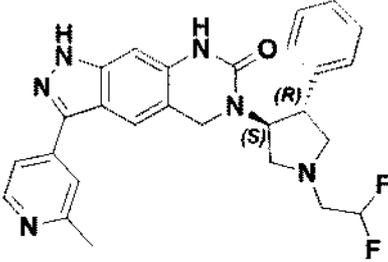
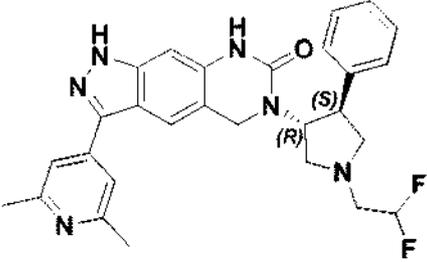
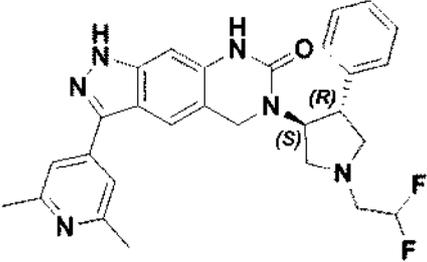
353	 <p>Mezcla racémica</p>	++++	454,5	455,3
354	<p>Mezcla racémica</p> 	++++	454,5	455,3
355	<p>Mezcla racémica</p> 	++++	455,5	456,3
356	<p>Mezcla racémica</p> 	++++	477,6	478,3
357		++++	388,5	389,2

358		+++	387,5	388,2
359	Mezcla racémica 	+++	508,6	509,3
360		+++	463,6	464,3
361		+++	514,5	515,3
362	Mezcla racémica 	++++	488,5	489,2
363		++++	466,6	467,3

364		++++	466,5	467,3
365		+++	469,5	470,3
366	Mezcla racémica 	++++	463,5	464,2
367		+++	465,5	466,3
368		+++	468,6	469,3

369		++	504,5	505,4
370		++++	465,5	466,4
371		+++	382,5	383,2
372		++++	369,4	370,2
373		+++	449,5	450,3
374		++++	522,5	523,3

375		+++	522,5	523,3
376	<p>Mezcla racémica</p> 	++++	468,6	469,3
377		++++	397,5	398,3
378		+++	455,2	456,2
379	 <p>Mezcla racémica</p>	++++	502,2	503,2

382			429,3	430,2
383			488,2	489,3
384			488,2	489,3
385			502,2	503,3
386			502,2	503,3

sometieron a ensayo en este ensayo (véase la **Figura 1**).

Ejemplo 19. Ensayo de proliferación de línea celular tumoral

5 La capacidad de uno o más compuestos de la invención para inhibir la proliferación de líneas celulares tumorales se determinó de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, se llevó a cabo un ensayo de proliferación celular *in vitro* para medir la actividad metabólica de células vivas. Se cultivaron células A375, WM-266-4, o HCT116 (ATCC) de líneas celulares tumorales hasta cerca de un 80 % de confluencia, y se tripsinizaron y se sembraron a 1500 células/pocillo en un volumen de 100 por pocillo en medio de crecimiento completo (FBS al 10 % en DMEM o FBS al 10 % en RPMI) en una placa de 96 pocillos. Las células se incubaron a 37 °C en atmósfera de CO₂ al 5 % durante dos horas para permitir la unión a las placas. Los compuestos se diluyeron en primer lugar a diluciones 1:3 en DMSO al 100 % a 250 x la concentración deseada, y a continuación se diluyeron adicionalmente (1:50) en medio de crecimiento DMEM al 10 %. Los compuestos diluidos se añadieron a la placa de células (25 µl para una dilución 5 x) y las células se incubaron con compuestos (0,4 % en DMSO en FBS DMEM al 10 %) durante 96 horas a 37 °C en atmósfera de CO₂ al 5 %. A los pocillos de control celular se añadió solo vehículo (DMSO al 0,4 % en FBS DMEM al 10 % o FBS RPMI al 10 %). Cada concentración de los compuestos se sometió a ensayo por duplicado. Después de 96 horas de tratamiento del compuesto, se añadió el reactivo CellTiter Glo (Promega) a una dilución 1:5 a cada pocillo de la placa de células y la placa de células se puso a temperatura ambiente durante 30 minutos. La luminiscencia de los pocillos se determinó usando un lector de placas Tecan. Uno o más compuestos que se desvelan en el presente documento exhibieron un valor de CI₅₀ de menos de 80 nM en células A375, un valor de CI₅₀ de menos de 50 nM en células HCT116, y un valor de CI₅₀ de menos de 110 nM en células H358 cuando se sometieron a ensayo en este ensayo (véase la **Figura 1**).

Tabla 2. Datos de CI₅₀ *in vitro* para compuestos de la invención seleccionados y compuestos de referencia (los números de compuesto corresponden con los que se proporcionan en la Tabla número uno).

	250 nM o menos (+++)	de 250 nM a 1000 nM (++)	Mayor de 1000 nM (+)
CI₅₀ de Fosfo p90RSK celular (nM)	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 22, 23, 26, 30, 31, 35, 37, 41, 50, 55, 57, 58, 63, 64, 68, 71, 72, 75, 76, 77, 78, 84, 86, 88, 90, 92, 99, 101, 102, 103, 104, 118, 120, 121, 122, 123, 126, 132, 134, 140, 141, 142, 143, 144,	5,915, 17, 19,21, 27, 36, 38, 39, 44, 45, 47, 48, 49, 53, 56, 62, 66, 70, 95, 97, 100, 110, 111, 114, 115, 124, 125, 127, 129, 136, 137, 138, 139, 145, 149, 152, 155, 159, 168, 169, 170, 172, 175, 176, 177, 182, 183, 186, 191, 192, 194,	20, 32, 33, 34, 40, 42, 43, 46, 51, 54, 59, 60, 61, 67, 83, 117, 128, 131, 133, 151, 157, 160, 164, 166, 167, 171, 173, 189, 201, 202, 206, 208, 210, 235, 236, 247, 255, 256, 260, 263, 265, 268, 283, 296, 303, 327, 329,
	146, 147, 148, 150, 153, 154, 156, 158, 161, 162, 163, 165, 174, 178, 179, 180, 181, 184, 185, 187, 188, 190, 193, 196, 197, 199, 200, 205, 211, 212, 213, 214, 216, 217, 220, 222, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 231, 233, 234, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 258, 259, 261, 262, 264, 266, 267, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 284, 285, 286, 288, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 304, 305, 306, 308, 311, 312, 318, 320, 321, 323, 324, 325, 326, 328, 330, 332, 333, 334, 336, 338, 339, 340, 341, 342, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 352, 353, 354, 356, 357, 361, 362, 364, 366, 370, 372, 384, 386	195, 203, 204, 207, 209, 215, 218, 219, 221, 223, 230, 232, 257, 287, 289, 307, 309, 310, 313, 319, 322, 331, 351, 355, 359, 360, 367, 371, 373, 387	335, 343, 350, 358, 363, 365, 383, 385

CI₅₀ de proliferación de células A375 (V599E) (nM)	1, 3, 4, 22, 63, 64, 68, 77, 84, 101, 102, 103, 104, 134, 143, 144, 146, 148, 149, 151, 153, 154, 156, 158, 162, 165, 181, 184, 185, 187, 190, 196, 197, 212, 213, 214, 225, 237, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 248, 251, 252, 254, 264, 267, 269, 270, 271, 272, 273, 275, 278, 279, 280, 281, 284, 285, 288, 291, 292, 293, 304, 305, 306, 318, 324, 325, 326, 332, 333, 338, 339, 357, 362, 364	2, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 21, 23, 26, 30, 31, 35, 36, 37, 41, 92, 99, 120, 123, 132, 136, 138, 139, 140, 141, 147, 161, 163, 174, 178, 179, 180, 193, 199, 200, 204, 205, 211, 216, 221, 222, 224, 226, 227, 228, 229, 231, 234, 242, 301, 308, 311, 320, 321, 323, 328, 330, 331,	5, 9, 15, 17, 19, 20, 24, 27, 32, 33, 34, 39, 47, 49, 201, 202, 257, 366
CI₅₀ de proliferación de células H358 (Kras, G12C) (nM)	1, 35, 63, 64, 84, 101, 102, 103, 143, 144, 146, 147, 165, 174, 181, 196, 197, 214	30, 31, 36, 37, 39, 41, 68, 77, 99, 120, 123, 132, 134, 139, 140, 141, 161, 163, 178, 179, 180, 190, 193, 199, 200, 205, 221, 222	26, 27, 32, 33, 34, 47, 49, 136, 138, 201, 202, 204
CI₅₀ de proliferación de células WM-266-4 (V599D) (nM)	1, 3, 4, 7, 8, 10, 11, 12,22	2, 5, 6, 9, 13, 14, 16,18,21	15, 17, 19, 20, 23, 24

Ejemplo 20. Ensayo de estabilidad de microsomas

La estabilidad de uno o más compuestos de la invención se determina de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, la estabilidad de uno o más compuestos de la invención se establece mediante un ensayo *in vitro*. En particular, se establece un ensayo de estabilidad de microsomas *in vitro* que mide la estabilidad de uno o más compuestos de la invención cuando reaccionan con microsomas de ratón, rata o humanos del hígado. La reacción de microsomas con los compuestos se lleva a cabo en un tubo Eppendorf de 1,5 ml. Cada tubo contiene 0,1 µl de 10,0 mg/ml de NADPH; 75 µl de 20,0 mg/ml de microsomas hepáticos de ratón, rata o humanos; 0,4 µl de tampón fosfato 0,2 M, y 425 µl de ddH₂O. El tubo de control negativo (sin NADPH) contiene 75 µl de 20,0 mg/ml de microsomas hepáticos de ratón, rata o humanos; 0,4 µl de tampón fosfato 0,2 M, y 525 µl de ddH₂O. La reacción se inicia por adición de 1,0 µl de compuesto de ensayo 10,0 mM. Los tubos de reacción se incuban a 37 °C. Se recogen 100 µl de muestra en un nuevo tubo Eppendorf que contiene 300 µl de metanol frío a 0, 5, 10, 15, 30 y 60 minutos de reacción. Las muestras se centrifugan a 15.000 rpm para retirar las proteínas. El sobrenadante de la muestra centrifugada se transfiere a un nuevo tubo. La concentración de compuesto estable después de la reacción con microsomas en el sobrenadante se mide mediante Cromatografía Líquida/Espectrometría de Masas (LC-MS). La estabilidad de microsomas de uno más compuestos de la presente invención cuando se somete a ensayo en estas condiciones tiene un T1/2 (min) bien dentro de un intervalo requerido para desarrollo clínico.

Ejemplo 21. Ensayo de estabilidad en plasma

La estabilidad de uno o más compuestos de la invención en plasma se determina de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 10: 1019-1026. El siguiente procedimiento es un ensayo de HPLC-MS/MS que usa plasma humano; también están disponibles otras especies incluyendo mono, perro, rata y ratón. El plasma humano heparinizado, congelado se descongela en un baño con agua fría y se centrifuga durante 10 minutos a 2000 rpm a 4 °C antes de su uso. Un compuesto de la invención se añade a partir de una solución de reserva de 400 µM a una alícuota de plasma calentada previamente para dar un volumen de ensayo final de 400 µl (u 800 µl para determinación de semivida), que contiene compuesto de ensayo 5 µM y DMSO al 0,5 %. Las reacciones se incuban, con agitación, durante 0 minutos y 60 minutos a 37 °C, o durante 0, 15, 30, 45 y 60 minutos a 37 °C para determinación de semivida. Las reacciones se detienen mediante transferencia de 50 µl de mezcla de incubación a 200 µl de acetonitrilo enfriado con hielo y se mezcla con agitación durante 5 minutos. Las muestras se centrifugan a 6000 x g durante 15 minutos a 4 °C y se retiran 120 µl de sobrenadante en tubos limpios. A continuación, las muestras se evaporan a sequedad y se someten a análisis por HPLC-MS/MS.

Cuando se desee, uno o más compuestos de control o de referencia (5 µM) se someten a ensayo de forma simultánea con los compuestos de ensayo: un compuesto, propoxicaína, con estabilidad en plasma baja y otro compuesto, propantelina, con estabilidad en plasma intermedia.

Las muestras se reconstituyen en acetonitrilo/metanol/agua (1/1/2, v/v/v) y se analizan a través de (RP)HPLC-MS/MS usando control de reacción seleccionado (SRM). Las condiciones de HPLC consisten en una bomba de LC binaria con automuestreador, un modo mixto, C12, columna de 2 x 20 mm, y un programa de gradiente. Las áreas

máximas que corresponden a los analitos se registran por HPLC-MS/MS. La proporción del compuesto precursor que permanece después de 60 minutos con respecto a la cantidad que permanece en el momento cero, expresada como porcentaje, se informa como estabilidad en plasma. En el caso de determinación de semivida, la semivida se calcula a partir de la pendiente del intervalo lineal inicial de la curva logarítmica del compuesto restante (%) con respecto al tiempo, suponiendo una cinética de primer orden.

Ejemplo 22. Ensayo de estabilidad química

La estabilidad química de uno o más compuestos de la invención se determina de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Lo que sigue a continuación detalla un procedimiento a modo de ejemplo para establecer la estabilidad química de un compuesto objeto. El tampón por defecto usado para el ensayo de estabilidad química es solución salina tamponada con fosfato (PBS) a pH 7,4; se pueden usar otros tampones adecuados. A partir de una solución de reserva de 100 μM se añade un compuesto de la invención a una alícuota de de PBS (por duplicado) para dar un volumen final de ensayo de 400 μl , que contiene compuesto de ensayo 5 μM y DMSO al 1 % (para determinación de semivida se prepara un volumen total de muestra de 700 μl). Las reacciones se incuban, con agitación, durante 0 minutos y 24 horas a 37 °C; para determinación de semivida, las muestras se incubaron durante 0, 2, 4, 6, y 24 horas. Las reacciones se detienen añadiendo inmediatamente 100 μl de la mezcla de incubación a 100 μl de acetonitrilo y usando agitación vorticial durante 5 minutos. A continuación las muestras se almacenan a -20 °C hasta análisis por HPLC-MS/MS. Cuando se desee, un compuesto de control o un compuesto de referencia tal como clorambucilo (5 μM) se somete a ensayo de forma simultánea con un compuesto de la invención de interés, ya que este compuesto se hidroliza en gran medida durante el transcurso de 24 horas. Las muestras se analizan a través de (RP)HPLC-MS/MS usando control de reacción seleccionado (SRM). Las condiciones de HPLC consisten en una bomba de LC binaria con automuestreador, un modo mixto, C12, columna de 2 x 20 mm, y un programa de gradiente. Las áreas máximas que corresponden a los analitos se registran por HPLC-MS/MS. La proporción del compuesto precursor que permanece después de 24 horas con respecto a la cantidad que permanece en el momento cero, expresada como porcentaje, se informa como estabilidad química. En el caso de determinación de semivida, la semivida se calcula a partir de la pendiente del intervalo lineal inicial de la curva logarítmica del compuesto restante (%) con respecto al tiempo, suponiendo una cinética de primer orden.

Ejemplo 23. Ensayo farmacocinético en roedores

Para estudiar la farmacocinética de los compuestos de la invención, los compuestos se disuelven en un vehículo apropiado (por ejemplo, 1-metil-2-pirrolidinona al 5 %, polietilenglicol 400 al 85 %, Solutor al 10 %) y se administran por vía oral a un grupo de ratones de 4-10 semanas de edad a intervalos de 12 horas diariamente. Todos los animales se sacrificaron con CO₂ 2 horas después de administrar el compuesto final. La sangre se recoge inmediatamente y se mantiene en hielo para aislamiento de plasma. El plasma se aísla centrifugando a 5000 rpm durante 10 minutos. El plasma recogido se congela para detección farmacocinética.

Como alternativa, los compuestos se dosifican de forma precisa (por ejemplo, una vez) y después de un periodo de tiempo (por ejemplo, aproximadamente 0, 30 s, 1 m, 5 m, 10 m, 20 m, 30 m, 1 h, 2 h, 3 h, 5 h, 8 h, 10 h, 12 h, 1 d, 2 d, etc.) la sangre se recoge y se analiza como se describe a continuación.

Se espera que los resultados demuestren los parámetros farmacocinéticos tales como absorción, distribución, metabolismo, excreción, y toxicidad para los compuestos de la invención.

Ejemplo 24. Inhibición del crecimiento tumoral *in vivo*

Líneas celulares: las líneas de células de cáncer humano con A375 (mutante V600E de B-Raf), LOX (mutante V600E de B-Raf) y Colo-205 (mutante V600E de B-Raf), PANC-1 (mutante G12D de K-Ras), MiaPaca-2 (mutante G12C de K-Ras), HCT116 (mutante G13D de K-Ras), H441 (mutante G12V de K-Ras), H23 (mutante G12C de K-Ras), MDA-MB-231 (mutante G13D de K-Ras) y LS1034 (mutante N-Ras) se obtienen en la ATCC. Las células se mantienen en cultivo celular en medio recomendado por la ATCC a 37 °C en CO₂ al 5 %/aire. Las células se recogen durante la fase de crecimiento exponencial.

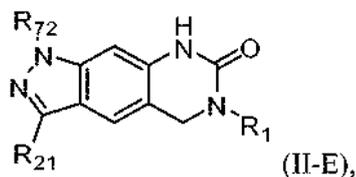
Animales: los ratones balb/c atímicos hembra de 5 - 7 semanas de edad, CB17.SCID (inmunodeficiencia combinada severa) o SCID/beige, se obtienen en Charles River Laboratories. Los animales se alojan en jaulas desechables y ventiladas individualmente colocadas en habitaciones SPF o habitaciones de barrera en condiciones sin patógenos. Los animales se alimentan con pienso convencional esterilizado de gránulos secos para ratón y tienen acceso libre o estéril. Todos los estudios están aprobados por el Institutional Animal Care and Use Committee de Explora Biolabs en el que se realizan los estudios, y están de acuerdo con las directrices del Institutional Animal Care and Use Committee de Wellspring Biosciences y de acuerdo con Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (1996).

Modelo de Xenoinjerto Tumoral: los ratones se inoculan por vía subcutánea (2 ~ 5 x 10⁶ células en PBS o Mezcla de PBS:Matrigel) en el costado derecho de ratones de 7 - 9 semanas de edad. Los pesos corporales de los animales se miden 3 veces/semana hasta que comienza el tratamiento momento en el que los pesos corporales se miden diariamente antes de la dosificación. Las dimensiones del tumor se miden 2 ~ 3 veces/semana usando un calibrador.

- El volumen tumoral se calcula usando la Fórmula I de $(L \times W^2)/2$, en la que L es longitud del tumor y W es ancho del tumor, respectivamente. Por lo general, la dosificación comenzará cuando se alcance un tamaño promedio de 100 mm^3 . Los ratones se clasifican al azar en grupos de estudio ($n = 9 \sim 10/\text{grupo}$). Los compuestos se formulan en PBS, PEG300 (Polietilenglicol) o CMC/H₂O (Carboximetil Celulosa) y se administran a los animales de acuerdo con el peso corporal ($5 \mu\text{l}/\text{mg}$) por vía oral, QD o BID. Los animales se sacrificaron la vez que los tumores en el grupo de control de vehículo alcanzan un volumen de 2000 mm^3 . Para modelos de tumor transfectado con luciferasa, la viabilidad tumoral se supervisa 2 ~3 veces/semana usando el sistema Xenogen IVIS® 200.
- 5
- Datos y Análisis Estadístico: la inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calcula como $[1 - (T - T_0)/(C - C_0)] / 100$, en la que T y T₀ son los volúmenes tumorales promedio para un grupo de tratamiento en un día experimental específico y en el primer día de tratamiento, respectivamente, para los grupos experimentales; C y C₀ son los volúmenes tumorales promedio para el grupo de control.
- 10
- Los datos se expresan como media \pm ETM (error estándar de la media). La significancia estadística en valores promedio se determina con ANOVA (análisis de varianza) usando un ensayo posterior de comparación múltiple de Dunnett (GraphPad Prism®), o ensayo de Tukey (SPSS 16.0). Un valor de $P < 0,05$ se considera estadísticamente significativo.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula II-E:

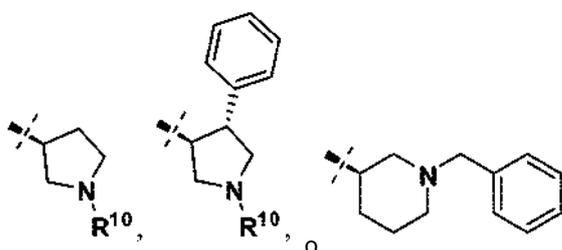


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

R₁ es

10



cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R₁₀ o R₁₁ independientes;

15

R₂₁ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹, -NR³¹R³², -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -C(=O)NR³¹, -NO₂, -CN, -S(O)₀₋₂R³¹, -SO₂NR³¹R³², -NR³¹C(=O)R³², -NR³¹C(=O)OR³², -NR³¹C(=O)NR³²R³³, -NR³¹S(O)₀₋₂R³², -C(=S)OR³¹, -C(=O)SR³¹, -NR³¹C(=NR³²)NR³²R³³, -NR³¹C(=NR³²)OR³³, -NR³¹C(=NR³²)SR³³, -OC(=O)OR³³, -OC(=O)NR³¹R³², -OC(=O)SR³¹, -SC(=O)SR³¹, -P(O)OR³¹OR³², -SC(=O)NR³¹R³², -L-alquilo C₁₋₁₀, -L-alquenilo C₂₋₁₀, -L-alquinilo C₂₋₁₀, -L-heteroalquilo C₁₋₁₀, -L-arilo C₃₋₁₀, -L-hetarilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-alquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-alquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-alquil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-alquil C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-alquenil C₂₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-alquenil C₂₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-alquenil C₂₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-alquenil C₂₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-alquinil C₂₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-alquinil C₂₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-alquinil C₂₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-alquinil C₂₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-alcoxi C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-alcoxi C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-alcoxi C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-alcoxi C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-heteroalquil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-heteroalquil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-heteroalquil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heteroalquil C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-alquenilo C₂₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-alquinilo C₂₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-aril C₃₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-hetaril C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, -L-hetaril C₁₋₁₀-alquenilo C₂₋₁₀, -L-hetaril C₁₋₁₀-alquinilo C₂₋₁₀, -L-hetaril C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-hetaril C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-hetaril C₁₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋₁₀-alquenilo C₂₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋₁₀-alquinilo C₂₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquil C₃₋₁₀-heterociclilo C₁₋₁₀, -L-heterocicliil C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, -L-heterocicliil C₁₋₁₀-alquenilo C₂₋₁₀, -L-heterocicliil C₁₋₁₀-alquinilo C₂₋₁₀, -L-heterocicliil C₁₋₁₀-arilo C₃₋₁₀, -L-heterocicliil C₁₋₁₀-hetarilo C₁₋₁₀ o -L-heterocicliil C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes;

20

25

30

35

L es un enlace, -O-, -N(R³¹)-, -S(O)₀₋₂-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)N(R³¹)-, -N(R³¹)C(=O)-, -NR³¹C(=O)O-, -NR³¹C(=O)NR³²-, NR³¹S(O)₀₋₂-, -S(O)₀₋₂N(R³¹)-, -C(=S)O-, -C(=O)S-, -NR³¹C(=NR³²)NR³²-, -NR³¹C(=NR³²)O-, -NR³¹C(=NR³²)S-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NR³¹-, -OC(=O)S-, -SC(=O)S-, -P(O)OR³¹O- o -SC(=O)NR³¹-;

R₇₂ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo C₂₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, -OH, -CF₃, -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -C(=O)NR³¹, -S(O)₀₋₂R³¹, -C(=S)OR³¹ o -C(=O)SR³¹;

40

R₁₀ es -alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo C₂₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀ o -heterociclilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R₁₁ independientes;

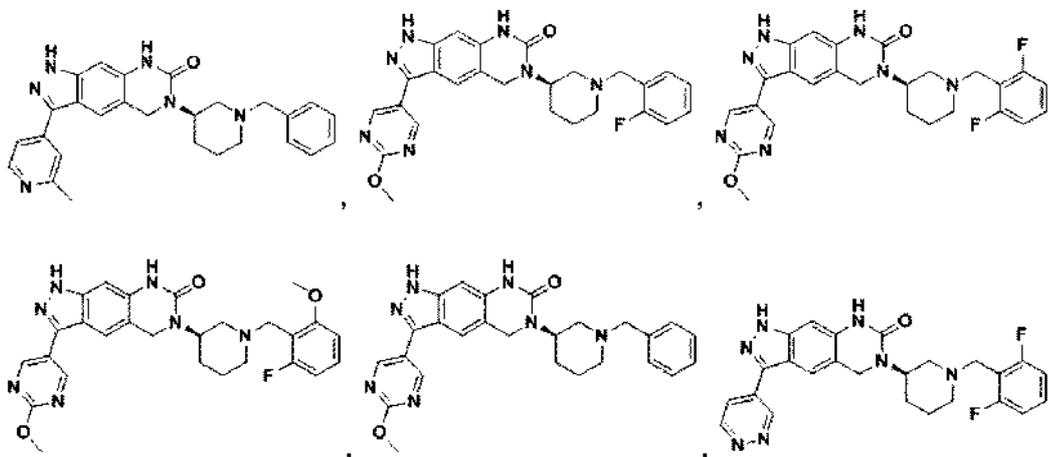
45

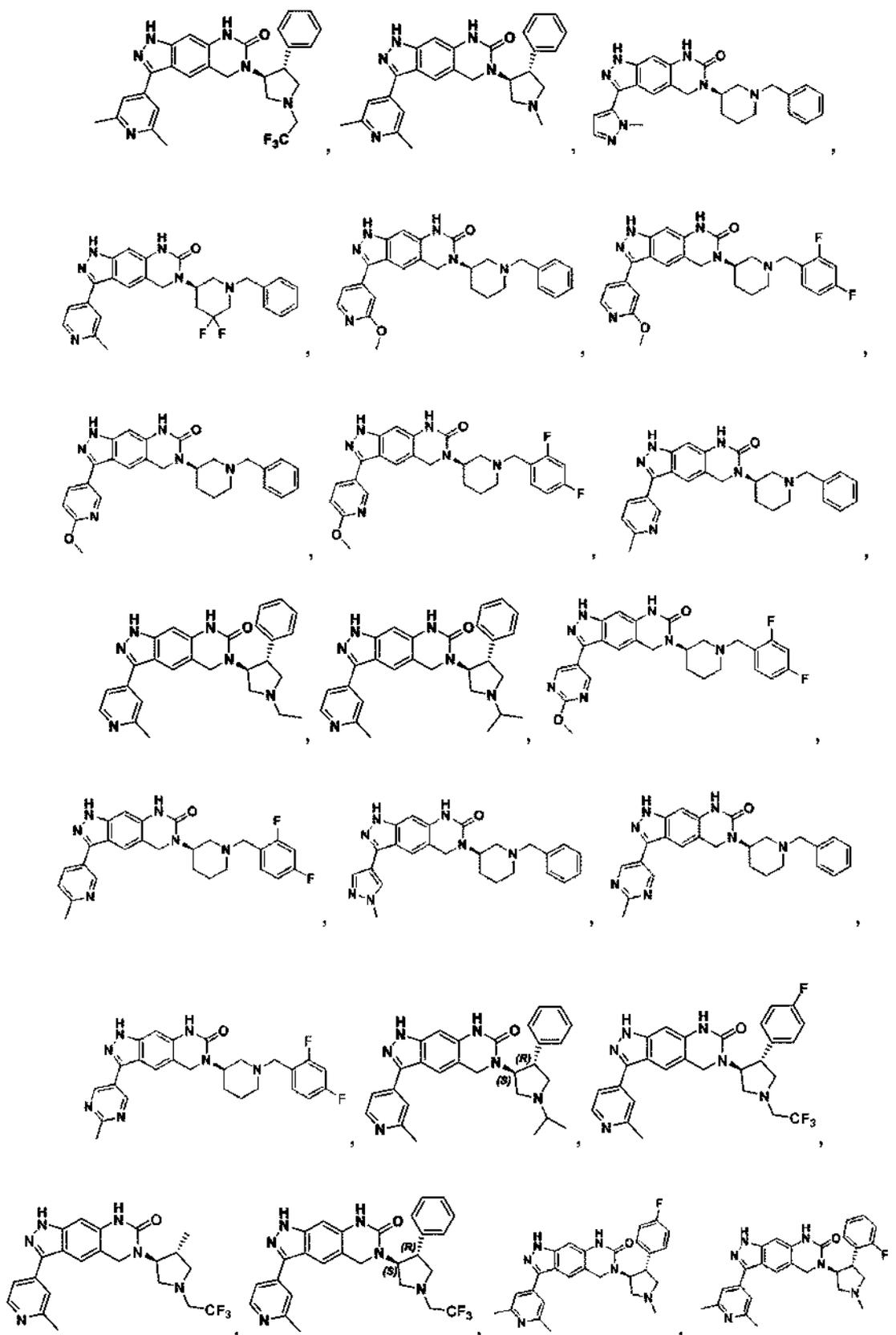
R₁₁ y R₁₂ son independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo C₂₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹, -NR³¹R³², -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -C(=O)NR³¹, -NO₂, -CN, -S(O)₀₋₂R³¹, -SO₂NR³¹R³², -NR³¹C(=O)R³², -NR³¹C(=O)OR³², -NR³¹C(=O)NR³²R³³, -NR³¹S(O)₀₋₂R³², -C(=S)OR³¹, -C(=O)SR³¹, -NR³¹C(=NR³²)NR³²R³³, -NR³¹C(=NR³²)OR³³, -NR³¹C(=NR³²)SR³³, -OC(=O)OR³³, -OC(=O)NR³¹R³², -OC(=O)SR³¹, -SC(=O)SR³¹, -P(O)OR³¹OR³² o -SC(=O)NR³¹R³²;

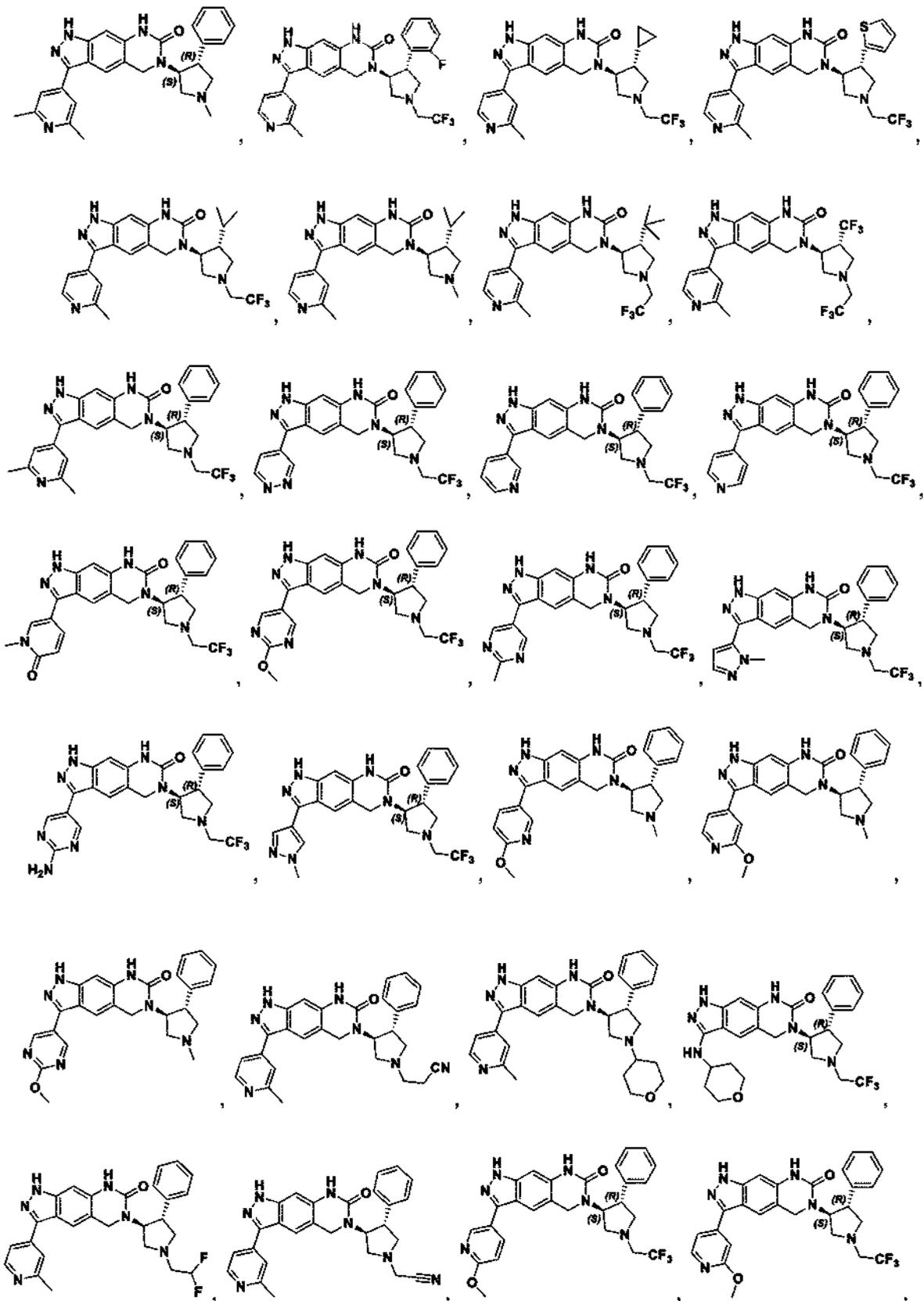
50

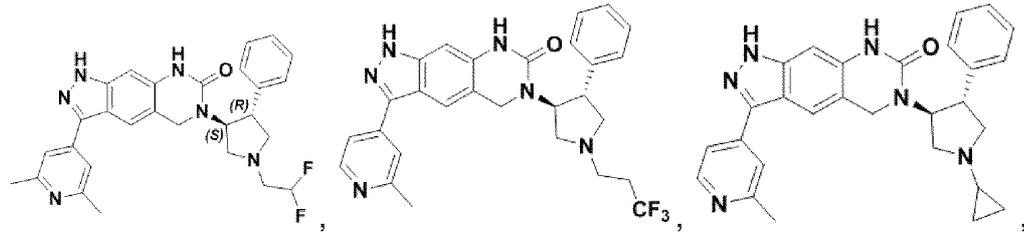
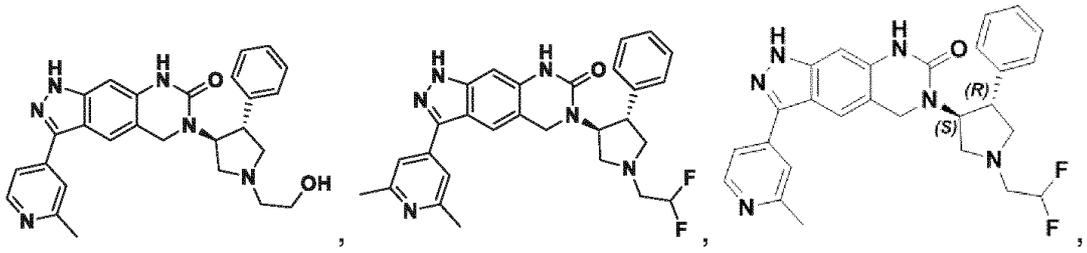
cada uno de R³¹, R³², y R³³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo C₂₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀ o -heterociclilo C₁₋₁₀, o R³¹ junto con R³² forman un anillo heterocíclico.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂₁ se selecciona entre el grupo que consiste en -L-heteroalquilo C₁₋₁₀, -L-arilo C₃₋₁₀, -L-hetarilo C₁₋₁₀, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀ y -L-heterociclilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes; y en el que L es un enlace.
- 5 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R₂₁ es -L-hetarilo C₁₋₁₀ sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R₁₂ independientes; y en el que L es un enlace.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que el hetarilo C₁₋₁₀ de R₂₁ comprende uno o más átomos de nitrógeno.
- 10 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que el hetarilo C₁₋₁₀ de R₂₁ se selecciona entre el grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que el hetarilo C₁₋₁₀ de R₂₁ está sin sustituir.
- 15 7. El compuesto de la reivindicación 5, en el que el hetarilo C₁₋₁₀ de R₂₁ está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R₁₂ independientes.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2-5 o 7, en el que cada sustituyente R₁₂ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, -alquinilo C₂₋₁₀, -heteroalquilo C₁₋₁₀, -arilo C₃₋₁₀, -hetarilo C₁₋₁₀, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -heterociclilo C₁₋₁₀, -OH, -CF₃, -OCF₃ y -OR³¹; en el que cada R³¹ es independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₁₀.
- 20 9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que cada sustituyente R₁₂ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -Me, -Et, -*i*-Pr, -*n*-Pr, -OH, -OMe, -OEt y -OPr.
- 25 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R₇₂ es H.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en inhibir la actividad de una proteína quinasa.
- 30 12. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en el que la proteína quinasa es ERK.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde opcionalmente el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de tiroides, seminomas, melanoma, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer de riñón, síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielógena aguda (AML) y cáncer colorrectal.
- 35 14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde opcionalmente la composición se formula en una dosificación oral.
- 40 15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre:









y

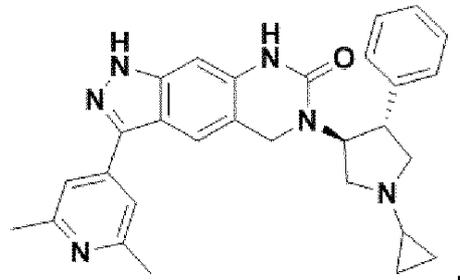
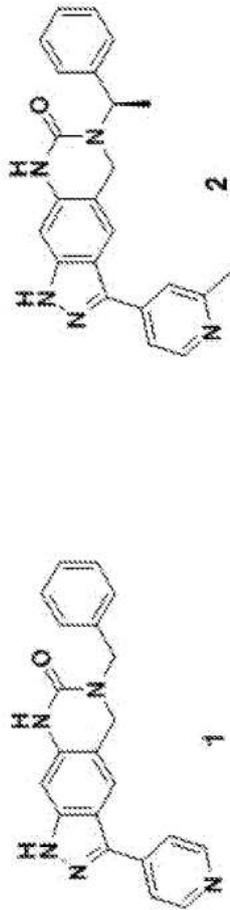


Figura 1



Compuesto	Cl ₅₀ de ERK2 (nM)	CE ₅₀ de p90RSK celular (nM)	Cl ₅₀ de proliferación celular (nM) de células A375 (Braf)	Cl ₅₀ de proliferación celular (nM) de células HCT116 (G13D)	Cl ₅₀ de proliferación celular (nM) de células H358 (G12C)
1	++++	+++	+++	+++	+++
2	++++	+++	++	TBD	TBD