

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 898**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61K 31/216** (2006.01)

**A61K 31/401** (2006.01)

**A61K 31/421** (2006.01)

**A61K 31/4402** (2006.01)

**A61K 31/4406** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 31/5375** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2015 PCT/US2015/066154**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16100546**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2015 E 15821218 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3233071**

54 Título: **Método de tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por Ras**

30 Prioridad:

**16.12.2014 US 201414571690**

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

**18.05.2020**

73 Titular/es:

**ADT PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)  
31691 Shoal Water Dr.  
Orange Beach, Alabama 36561, US**

72 Inventor/es:

**PIAZZA, GARY A;  
CHEN, XI;  
KEETON, ADAM B y  
BOYD, MICHAEL R**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 760 898 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

Método de tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por Ras

## 5 Antecedentes de la invención

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo desarrollado, con más de un millón de personas diagnosticadas y más de 500.000 muertes por año solo en los Estados Unidos. En general, se estima que al menos una de cada tres personas desarrollará algún tipo de cáncer durante su vida. Hay más de 200 tipos de cáncer histopatológicos diferentes, cuatro de los cuales (de mama, pulmón, colorrectal y próstata) representan más de la mitad de todos los casos nuevos en los Estados Unidos (Jemal et al., *Cancer J. Clin.*, 53, 5-26 (2003)).

Muchos de estos tumores surgen de mutaciones que activan las proteínas Ras, que controlan vías de señalización celular de importancia crítica que regulan el crecimiento y otros procesos asociados con la tumorigénesis. El nombre "Ras" es una abreviatura de "Sarcoma de rata" que refleja la forma en que se descubrieron los primeros miembros de la familia de proteínas Ras. El nombre "*ras*" también se usa para referirse a la familia de genes que codifican estas proteínas.

Los cánceres provocados por Ras han seguido siendo las enfermedades más intratables para cualquier tratamiento disponible. Se necesitan urgentemente nuevas estrategias terapéuticas y preventivas para tales cánceres (Stephen et al., *Cancer Cell*, 25, 272-281 (2014)). Los programas de descubrimiento de fármacos en todo el mundo han buscado fármacos selectivos para Ras durante muchos años, pero hasta ahora no sirvieron de nada (Spiegel, et al., *Nature Chem. Biol.*, 10, 613-622 (2014)). Los nuevos fármacos que se dirigen selectivamente a procesos anormales o mutantes de Ras y/o mediados por Ras en los tumores de los pacientes permitirán tratamientos altamente eficaces de dichos pacientes al tiempo que minimizan la toxicidad para las células y tejidos con funciones normales de Ras (Stephen et al., citado anteriormente; Spiegel et al., citado anteriormente).

Las proteínas Ras son reguladores clave de varios aspectos del crecimiento celular normal y la transformación maligna, que incluyen la proliferación celular, la supervivencia y la invasividad, la angiogénesis tumoral y la metástasis (Downward, *Nature Rev. Cancer*, 3, 11-22 (2003)). Las proteínas Ras son anormalmente activas en la mayoría de los tumores humanos debido a mutaciones en los genes *ras* mismos, o en los componentes de la vía de Ras secuencia arriba o secuencia abajo, u otras alteraciones en la señalización de Ras. Por lo tanto, se espera que las terapias dirigidas que inhiben las vías mediadas por Ras inhiban el crecimiento, la proliferación, la supervivencia y la propagación de las células tumorales que tienen Ras activado o mutante. Algunos de estos nuevos agentes terapéuticos experimentales han mostrado una actividad prometedora en estudios preclínicos, aunque con una actividad modesta en ensayos clínicos en humanos.

Las mutaciones genéticas en los genes *ras* se identificaron por primera vez en el cáncer humano hace más de 3 décadas. Dichas mutaciones dan como resultado la activación de una o más de las tres principales isoformas de la proteína Ras, incluidas H-Ras, N-Ras o K-Ras, que activan las vías de señalización que conducen a un crecimiento celular descontrolado y al desarrollo de tumores. Las mutaciones activadoras del gen *ras* ocurren de novo en aproximadamente un tercio de todos los cánceres humanos y son especialmente frecuentes en los tumores pancreáticos, colorrectales y pulmonares. Las mutaciones de *ras* también se desarrollan en tumores que se vuelven resistentes a la quimioterapia y/o radiación, así como a terapias dirigidas, tales como los inhibidores del receptor de tirosina quinasa (Gysin et al., *Genes Cancer*, 2, 359-372 (2011)). Si bien las mutaciones de *ras* son relativamente infrecuentes en otros tipos de tumores, por ejemplo, el cáncer de mama, Ras puede activarse patológicamente por ciertos receptores de factores de crecimiento que señalan a través de Ras.

Aunque las mutaciones del gen *ras* se conocen desde hace muchos años, actualmente no hay terapias disponibles contra el cáncer aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos que se sabe que supriman selectivamente el crecimiento de tumores provocados por Ras activada. De hecho, Ras ha sido descrita como "no controlable" debido a la abundancia relativa en células y la alta afinidad por su sustrato, GTP (Takashima y Faller, *Expert Opin. Ther. Targets*, 17, 507-531 (2013)).

Además de su papel en el cáncer, Ras activada es importante en una variedad de otras enfermedades, denominadas colectivamente como "rasopatías". Una de tales enfermedades, la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), una enfermedad hereditaria autosómica dominante muy prevalente, es causada por una mutación en la neurofibromina, una Ras GAP (proteína inactivadora), que produce hiperactivación de Ras en el evento relativamente común de pérdida del segundo alelo de NF1. Dichas mutaciones, según los informes, afectan a 1:3000 nacimientos vivos. Los síntomas más graves asociados con NF1 incluyen numerosos tumores benignos (neurofibromas) que surgen de las células nerviosas precursoras y las células de Schwann del sistema nervioso periférico. Estos tumores pueden causar problemas graves dependiendo de su ubicación dentro del cuerpo, tales como pérdida de audición o visión, así como masas desfigurantes en áreas visibles. Pueden surgir complicaciones menos comunes pero extremadamente graves cuando se desarrollan gliomas del sistema nervioso central o se transforman neurofibromas plexiformes, lo que resulta en el desarrollo de tumores metastásicos de la envoltura del nervio periférico (Tidyman y Rauen, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 19, 230-236 (2009)). Otra enfermedad rara del desarrollo atribuible a H-Ras hiperactiva es el síndrome de Costello.

Esta condición causa una variedad de anomalías en el desarrollo, así como predispone a los pacientes a una variedad de neoplasias benignas y malignas (Tidyman y Rauen, citado anteriormente).

Se han considerado varios enfoques para tratar enfermedades que surgen de la activación de las mutaciones de *ras*. Debido a que la maduración completa de la proteína Ras requiere la modificación de los lípidos, se han realizado intentos para dirigir este proceso enzimático con inhibidores de la farnesil transferasa y geranilgeraniltransferasa, pero con éxito limitado y toxicidad significativa. El direccionamiento de los componentes secuencia abajo de la señalización de Ras con inhibidores de los componentes de Raf/Mek/Erk quinasa de la ruta en cascada ha sido un área extremadamente activa de investigación farmacéutica, pero también está llena de dificultades y paradojas que surgen de los complejos sistemas de retroalimentación dentro de las rutas (Takashima y Faller, citado anteriormente).

Los inhibidores que se dirigen a los componentes dentro de la ruta PI3K/Akt tampoco han tenido éxito como agentes individuales, pero presumiblemente podrían sinergizarse con los inhibidores de la ruta Raf/Mek/Erk para bloquear el crecimiento y la supervivencia del tumor dependiente de Ras. Del mismo modo, se han identificado varios otros objetivos moleculares a partir de la detección de ARNi, lo que podría proporcionar nuevas oportunidades para inhibir el crecimiento de tumores inducidos por Ras; tales otros objetivos potenciales incluyen CDK4, Ciclina D1, Tiam1, Myc, STK33 y TBK, así como varios genes involucrados en la mitosis (Takashima y Faller, citado anteriormente).

Se ha informado que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo, sulindaco (Figura 1) inhibe selectivamente la proliferación de células tumorales cultivadas que tienen mutaciones de *ras* (Herrmann et al., *Oncogene*, 17, 1769-1776 (1998)). Las modificaciones químicas extensivas de sulindaco y del NSAID relacionado, indometacina, se han dirigido a eliminar la actividad inhibidora de la ciclooxigenasa, al tiempo que mejoran la actividad anticancerígena (Gurpinar et al., *Mol. Cancer Ther.*, 12, 663-674 (2013); Romeiro et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 1959-1971 (2009); Chennamaneni et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 56, 17-29 (2012)). Un ejemplo de un derivado antiproliferativo altamente potente es un derivado indeno sustituido en el hidroxilo de sulindaco, OSIP-487703 (Figura 1), que se informó que detiene las células de cáncer de colon en la mitosis al causar la despolimerización de microtúbulos (Xiao et al., *Mol. Cancer Ther.*, 5, 60-67 (2006)). También se informó que OSIP-487703 inhibe el crecimiento e induce la apoptosis de las células humanas de cáncer de colon SW480. Estas propiedades de la detención mitótica y la alteración de los microtúbulos fueron compartidas por varios compuestos relacionados adicionales, incluidas las variantes sustituidas de piridina (CP461) y trimetoxi (CP248) (Figura 1) (Lim et al., *Clin. Cancer Res.*, 9, 4972-4982 (2003); Yoon et al., *Mol. Cancer Ther.*, 1, 393-404 (2002)). Sin embargo, no se informó asociación de las propiedades antitumorales de estos compuestos (Figura 1) con la función de Ras, sino que tales propiedades se atribuyeron a la unión directa a la subunidad de microtúbulos, la tubulina, lo que causó el paro mitótico y bloqueó la división celular. Todavía otros informes describen su capacidad para inducir apoptosis mediante la inhibición de la cGMP fosfodiesterasa (Thompson et al., *Cancer Research*, 60, 3338-3342 (2000)).

Otros investigadores informaron que el sulfuro de sulindaco (Figura 1) puede inhibir la transformación maligna inducida por Ras, posiblemente disminuyendo los efectos de Ras activada en su efector principal, la c-Raf-1 quinasa, debido a la unión directa al producto p21 del gen *ras* de manera no covalente (Herrmann et al., citado anteriormente). El sulfuro de sulindaco también puede inhibir la formación de focos, un marcador de transformación maligna, por fibroblastos de rata o ratón por expresión forzada de Ras, pero no por otras vías de transformación (Gala et al., *Cancer Lett.*, 175, 89-94 (2002); Herrmann et al., citado anteriormente). Se informó también que el sulfuro de sulindaco se une a Ras directamente e interfiere con el intercambio de nucleótidos. Varios grupos informaron adicionalmente que sulindaco interfiere con la unión de Ras a la quinasa c-Raf de señalización secuencia abajo, y bloquea la activación de la señalización o transcripción secuencia abajo (Herrmann et al., citado anteriormente; Pan et al., *Cell Signal.*, 20, 1134-1141 (2008)).

Los hallazgos antes mencionados llevaron a esfuerzos para mejorar la actividad inhibidora de Ras del sulfuro de sulindaco a través de modificaciones químicas (Karaguni et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, 709-713 (2002)). Se identificaron varios derivados que eran inhibidores más potentes de la proliferación de células tumorales, y cuatro compuestos relacionados (Figura 2) exhibieron selectividad hacia una línea celular MDCK transfectada con Ras en comparación con la línea celular parental. Tres de estos compuestos también interrumpieron potentemente la interacción Ras-Raf. Sin embargo, ninguno de los cuatro fue más potente hacia la línea celular SW-480 con K-Ras mutante, aunque inhibieron la fosforilación de Erk y se unieron débilmente al dominio G de H-Ras (Waldmann et al., *Angew. Chem Int. Ed. Engl.*, 43, 454-458 (2004), Muller et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 43, 450 - 454, (2004)).

Además del sulfuro de sulindaco, se ha informado que el metabolito de sulfona no inhibidor de COX de sulindaco tiene efectos selectivos en las células tumorales con Ras mutante. Por ejemplo, la transfección de células tumorales de colon Caco-2 con el oncogén K-Ras activado provocó que las células tratadas con sulfuro o sulfona de sulindaco sufran apoptosis antes que las células no transfectadas (Lawson et al., *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 9, 1155-62 (2000)). Otros investigadores han informado que la sulfona de sulindaco puede inhibir la tumorigénesis mamaria en ratas y que el efecto fue mayor en los tumores con el genotipo H-Ras mutante (Thompson et al., *Cancer Research* 57, 267-271 (1997)). Sin embargo, otros investigadores informan que la inhibición de la tumorigénesis de colon en ratas por sulindaco o sulfona de sulindaco ocurre independientemente de las mutaciones de K-Ras (de Jong et al., *Amer. J. Physiol. Gastro y Liver Phys.* 278, 266-272 (2000)). Sin embargo, otros investigadores informan que el oncogén K-Ras aumenta la resistencia a la apoptosis inducida por sulindaco en los enterocitos de ratas (Arber et al.,

Gastroenterology, 113, 1892-1900 (1997)). Como tal, la influencia de las mutaciones Ras en la actividad anticancerígena de sulindaco y sus metabolitos es controvertida y no está resuelta, y no ha sido explotada para mejorar la potencia o selectividad contra el cáncer.

5 Se han descrito ciertos otros compuestos con toxicidad selectiva hacia las células que expresan Ras activada. Se realizó un examen fenotípico de alto rendimiento de más de 300.000 compuestos dentro del programa del Centro de  
 10 Detección de Bibliotecas Moleculares del NIH para identificar compuestos que eran sintéticamente letales para las células que expresan H-Ras oncogénico. Un compuesto principal, ML210 (Figura 3), inhibió el crecimiento de células que expresan Ras mutante con una IC50 de 71 nM, y fue 4 veces selectivo frente a células que carecen de Ras oncogénico. Aunque se desconoce el objetivo molecular específico de ML210, el compuesto se optimizó químicamente para eliminar grupos reactivos y mejorar las propiedades farmacológicas (ML210, actualización del 12/12/2011, Informes sobre sondas del Programa de Bibliotecas Moleculares del NIH, Bethesda, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98919/>).

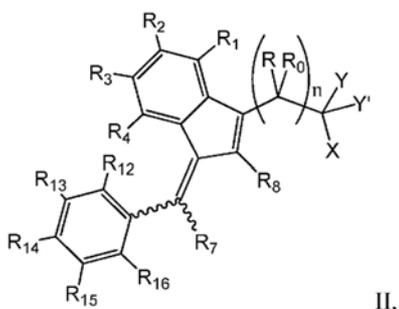
15 Un examen separado de alto rendimiento identificó dos compuestos, RSL3 y RSL5 (Figura 3) que inducen la muerte celular oxidativa no apoptótica, dependiente de Mek (Yang y Stockwell, Chem. Biol., 15, 234-245 (2008). RSL5, como un compuesto letal sintético de Ras previamente identificado, erastina (Figura 3), se une al canal aniónico dependiente del voltaje (VDAC) (Dolma et al., Cancer Cell, 3, 285-296 (2003)). Otro examen de moléculas pequeñas identificó la oncrasina, un compuesto selectivamente activo contra líneas celulares mutantes de K-Ras (Guo et al., Cancer Res.,  
 20 68, 7403-7408 (2008)). Un análogo, NSC-743380 (Figura 3), es muy potente y ha mostrado actividad antitumoral en un modelo preclínico de cáncer renal conducido por K-Ras (Guo et al., PLoS One, 6, e28487 (2011)). Recientemente se ha descrito un enfoque de profármaco para derivados de oncrasina, para mejorar la estabilidad, la farmacocinética y la seguridad (Wu et al., Bioorg. Med. Chem., 22, 5234-5240 (2014)). Un examen letal sintético que utiliza fibroblastos embrionarios derivados de ratones que expresan el K-Ras oncogénico (G12D) se identificó un compuesto, la lanperisona (Figura 3), que indujo la muerte celular no apoptótica a través de un mecanismo que involucra estrés oxidativo (Shaw et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 108, 8773-8778 (2011)). En contraste con el enfoque letal sintético, se ha utilizado un enfoque de detección con base en fragmentos emparejado con estudios cristalográficos para identificar compuestos que se unen irreversiblemente e inhiben K-Ras en células tumorales pulmonares que tienen la mutación del gen *ras* G12C relativamente rara (Ostrem et al., Nature, 503, 548-551 (2013)). Si bien los compuestos de esta serie inhiben potentemente a Ras a través de una interacción covalente, la baja frecuencia de esta mutación puede limitar la utilidad de dichos compuestos. Finalmente, se ha descrito una nueva estrategia de investigación para atacar el Ras oncogénico (Zimmerman et al., J. Med. Chem., 57, 5435-5448 (2014)) que involucra el diseño guiado por la estructura y el análisis cinético de los inhibidores de bencimidazol dirigidos al sitio de unión de PDEδ prenilo.

35 Los documentos WO 97/47303 y WO 2014/047592, las publicaciones de las solicitudes de patente estadounidenses Nos. 2003/0009033 y 2003/0194750, las patentes de Estados Unidos Nos. 6.063.818, 6.071.934; 5.965.619; 5.401.774; 6.538.029; y 6.121.321, y la patente del Reino Unido No. GB 1370028 divulgan ciertos compuestos anticancerígenos; sin embargo, estos documentos no divulgan que los compuestos tienen actividad específica de Ras, ni ninguna base para un método de uso selectivo dirigido a Ras.

40 Lo anterior muestra que existe una necesidad insatisfecha de un método de tratamiento para prevenir o prevenir enfermedades dependientes de Ras o afecciones indeseables.

Breve resumen de la invención

45 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto inhibidor de Ras, o un profármaco del mismo en el que R<sub>14</sub> es Q-U, de fórmula II, dicho compuesto inhibidor de Ras que tiene un índice de selectividad mayor que uno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



50 en el que:

55 R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilamino y amino; o, R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno con enlace doble;

n es 0, 1 o 2;

Y y Y' juntos son oxígeno con enlace doble;

5 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno y R<sub>2</sub> se selecciona entre halógeno y alcoxi;

R<sub>7</sub> es hidrógeno;

R<sub>8</sub> es alquilo;

10 al menos dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son hidrógenos; al menos dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son hidroxilo; o al menos dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son alcoxi;

15 R<sub>14</sub> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, amino y dialquilamino; o R<sub>14</sub> es Q-U en el que U se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno, azufre, nitrógeno, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub> y NHCH<sub>2</sub>; y Q se selecciona entre el grupo que consiste en PEG-CO, HCO y aminoácido; o Q y U juntos son un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre fosfonooxi, fosfonoalquiloxi, formiloxi, alquiloxi, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquiloxi, aminocarboniloxialquiloxi, alquilsulfiniloxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, heterociclicarboniloxi, y heterociclicarboniloxi;

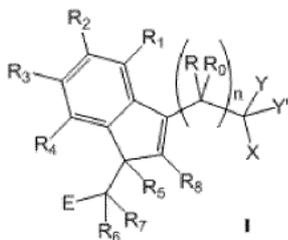
25 X es un alcoxi sustituido o NR'R", en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, arilalquilo, fenilo, indanilo, ciclopropanilo, heterociclico y heterociclicarboniloxi, en el que el heterociclo del heterociclico y el heterociclicarboniloxi se seleccionan de piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y N-morfolino, y en el que cualquiera de las estructuras cíclicas de R' puede estar no sustituida o sustituida con uno o más de halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino y sulfonamido; y R" se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilamino, cianoalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, alquilcarbonilalquilcarboniloxi y piridinilo;

30 para usar en un método de tratamiento de un cáncer en un paciente cuyo cáncer se ha determinado que contiene una mutación activadora de Ras de un gen *ras*;

35 en el que dicho índice de selectividad es la relación numérica de la concentración de dicho compuesto para provocar una inhibición del crecimiento de una célula *in vitro* del 50%, seleccionada entre COLO 205, Caco-2 y HT-29, que carece de Ras activado con respecto a la concentración de dicho compuesto para provocar la inhibición del crecimiento *in vitro* del 50% de una célula, seleccionada de A549, HCT116 y SW480, que alberga Ras activada;

40 en el que el compuesto inhibidor de Ras, o un profármaco del mismo, de fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra solo o en combinación con al menos un agente adicional, diferente de un compuesto, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula II, seleccionado entre un agente anticancerígeno y radiación.

45 También se describe en el presente documento un método para inhibir selectivamente el crecimiento de células cancerosas que albergan Ras activado en relación con células que carecen de Ras activado, método que comprende administrar una cantidad inhibidora de Ras de al menos un compuesto de fórmula I que tiene un índice de selectividad mayor que uno, una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



50 en el que:

55 R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterociclicarboniloxi, alqueno, alquenalquilo, alquino, alquinalquilo, ciano, cianoalquilo, halógeno, azido, alcoxi, haloalquilo y un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfinilo, aminosulfinilalquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilalquilamino y carbociclicarboniloxi, carbociclicarboniloxi, heterociclicarboniloxi y heterociclicarboniloxi en los que las estructuras del anillo están saturadas o insaturadas; o R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno con enlace doble o azufre con enlace doble, o R y R<sub>0</sub> juntos son un nitrógeno con enlace doble unido a uno de hidrógeno, hidroxilo, alquilo o

haloalquilo, o R y R<sub>0</sub> juntos son un carbono con enlace doble unido a dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y haloalquilo, o R y R<sub>0</sub> juntos son un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, o R<sub>0</sub> es nitrógeno que es parte de un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado;

5  
n es 0, 1 o 2;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, formiloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, ciano, cianoalquilo, nitro, azido, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, aminocarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, heterociclicarboniloxi, heterociclicarboniloxi, fosfonooxi, fosfonoalquilo, y sulfonamido, o cualesquiera dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman un grupo alquilendioxi;

15  
R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo y alcoxi; o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono;

20  
Y es hidrógeno, alquilo o trifluorometilo, e Y' es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino o alcoxi, o Y y Y' juntos son oxígeno con enlace doble o azufre con enlace doble, o Y y Y' juntos son un nitrógeno con enlace doble unido a hidrógeno, hidroxilo, alquilo o haloalquilo;

25  
X se selecciona entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilmercapto e hidroxilo con la condición de que X no sea hidroxilo cuando Y y Y' juntos son oxígeno en un compuesto de fórmula I en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos son un enlace carbono-carbono, o X es NR'R", en el que R' y R" se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, ariloxi, cianoalquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilcicloalquilo, arilcicloalquenilo, carbociclilo y carbocicloalquilo en los que el carbociclo del carbociclilo y el carbocicloalquilo se seleccionan de anillos carbocíclicos de 7 miembros que no contienen enlace doble, o uno, dos o tres enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 6 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 5 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 4 miembros que no contienen enlace doble o un enlace doble y anillos carbocíclicos de 3 miembros que no contienen enlace doble, heterociclilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo del heterociclilo y heterocicloalquilo se seleccionan de anillos heterocíclicos de 7 miembros, anillos heterocíclicos de 6 miembros y anillos heterocíclicos de 5 miembros, y el arilo de la estructura arilo, arilalquilo, arilalquilenilo, arilcicloalquilo o arilcicloalquenilo o la estructura carbocíclica o heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi, sulfonamido y COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre hidrógeno, amino, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto y arilo; o R' y R" juntos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente oxígeno y/o azufre, y el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido; y

45  
E es un anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, de 7 miembros, 6 miembros, 5 miembros, 4 miembros o 3 miembros, con la condición de que E no sea trimetoxifenilo;

50  
en el que al menos un compuesto de fórmula I o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra solo o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional distinto de un compuesto o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de fórmula I;

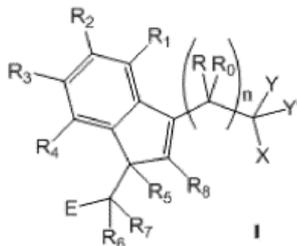
55  
en el que dicho índice de selectividad es la relación numérica de la concentración de dicho compuesto para provocar un 50% de inhibición del crecimiento de una célula que carece de Ras activado con respecto a la concentración de dicho compuesto para provocar un 50% de inhibición del crecimiento de una célula que alberga Ras activado.

60  
Como se describe en el presente documento, cuando R y R<sub>0</sub> son hidrógeno, n es 1, tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y uno es halógeno, alquilo o alcoxi o dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y dos son alcoxi, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es alquilo, Y y Y' juntos son oxígeno, X es NR'R" en el que R" es hidrógeno, y R' es un arilo sustituido, entonces E no puede ser un arilo sustituido. Por ejemplo, cuando R y R<sub>0</sub> son hidrógeno, n es 1, tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y uno es halógeno, alquilo o alcoxi o dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y dos son alcoxi, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es alquilo, Y y Y' juntos son oxígeno, X es NR'R" en el que R" es hidrógeno, R' es un arilo sustituido con cualquiera de halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y sulfonamido, entonces E no puede ser un arilo sustituido en el que dos sustituyentes se seleccionan idénticamente de hidroxilo y alcoxi.

65  
En el presente documento también se describe un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de un paciente

mamífero humano o no humano con cáncer cuyo cáncer se ha determinado que contiene una mutación activadora de Ras de un gen *ras*, método que comprende administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva o inhibidora de Ras de al menos un compuesto inhibidor de Ras de fórmula I que tiene un índice de selectividad mayor que uno, una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



en el que:

- 10 R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, alquenilo, alquenilalquilo, alquinilo, alquinilalquilo, ciano, cianoalquilo, halógeno, azido, alcoxi, haloalquilo y un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilo, aminosulfonilalquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilalquilamino y carbocicilamino, carbocicilalquilamino, heterocicilamino y heterocicilalquilamino en los que las estructuras del anillo están saturadas o insaturadas; o R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno con enlace doble o azufre con enlace doble, o R y R<sub>0</sub> juntos son un nitrógeno con enlace doble unido a uno de hidrógeno, hidroxilo, alquilo o haloalquilo, o R y R<sub>0</sub> juntos son un carbono con enlace doble unido a dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y haloalquilo, o R y R<sub>0</sub> juntos son un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, o R<sub>0</sub> es nitrógeno que es parte de un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado;

20

n es 0, 1 o 2;

- 25 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, formiloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, ciano, cianoalquilo, nitro, azido, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, aminocarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, heterocicilcarboniloxi, heterocicilalquilcarboniloxi, fosfonooxi, fosfonoalquilo, y sulfonamido, o cualesquiera dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman un grupo alquilendioxi;

30

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo y alcoxi; o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono;

- 35 Y es hidrógeno, alquilo o trifluorometilo, e Y' es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino o alcoxi, o Y y Y' juntos son oxígeno con enlace doble o azufre con enlace doble, o Y y Y' juntos son un nitrógeno con enlace doble unido a hidrógeno, hidroxilo, alquilo o haloalquilo;

- 40 X se selecciona entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilmercapto e hidroxilo con la condición de que X no sea hidroxilo cuando Y y Y' juntos son oxígeno en un compuesto de fórmula I en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos son un enlace carbono-carbono, o X es NR'R'', en el que R' y R'' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, ariloxi, cianoalquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilcicloalquilo, arilcicloalquenilo, carbociclilo y carbocicloalquilo en los que el carbociclo del carbociclilo y el carbocicloalquilo se seleccionan de anillos carbocíclicos de 7 miembros que no contienen enlace doble, o uno, dos o tres enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 6 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 5 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 4 miembros que no contienen enlace doble o un enlace doble y anillos carbocíclicos de 3 miembros que no contienen enlace doble, heterociclilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo del heterociclilo y heterocicloalquilo se seleccionan de anillos heterocíclicos de 7 miembros, anillos heterocíclicos de 6 miembros y anillos heterocíclicos de 5 miembros, y el arilo de la estructura arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilcicloalquilo o arilcicloalquenilo o la estructura carbocíclica o heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi, sulfonamido y COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre hidrógeno, amino, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto y arilo; o R' y R'' juntos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente oxígeno y/o azufre, y el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y

55

sulfonamido; y

E es un anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, de 7 miembros, 6 miembros, 5 miembros, 4 miembros o 3 miembros, con la condición de que E no sea trimetoxifenilo;

5 en el que al menos un compuesto de fórmula I o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra solo o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional distinto de un compuesto o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de fórmula I;

10 en el que dicho índice de selectividad es la relación numérica de la concentración de dicho compuesto para provocar un 50% de inhibición del crecimiento de una célula que carece de Ras activado con respecto a la concentración de dicho compuesto para provocar un 50% de inhibición del crecimiento de una célula que alberga Ras activado.

15 Como se describe en el presente documento, cuando R y R<sub>0</sub> son hidrógeno, n es 1, tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y uno es halógeno, alquilo o alcoxi o dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y dos son alcoxi, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es alquilo, Y y Y' juntos son oxígeno, X es NR'R'' en el que R'' es hidrógeno, y R' es un arilo sustituido, entonces E no puede ser un arilo sustituido. Por ejemplo, cuando R y R<sub>0</sub> son hidrógeno, n es 1, tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y uno es halógeno, alquilo o alcoxi o dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y dos son alcoxi, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es alquilo, Y y Y' juntos son oxígeno, X es NR'R'' en el que R'' es hidrógeno, R' es un arilo sustituido con cualquiera de halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y sulfonamido, entonces E no puede ser un arilo sustituido en el que dos sustituyentes se seleccionan idénticamente de hidroxilo y alcoxi.

25 Los ejemplos de afecciones tratables mediante la administración de una cantidad inhibidora de Ras de un compuesto inhibidor de Ras de fórmula I incluyen, por ejemplo, crecimiento de células tumorales, proliferación, supervivencia, invasión y metástasis, así como resistencia a la quimioterapia, otros compuestos terapéuticos molecularmente dirigidos y radiación; y, en particular, el tratamiento terapéutico o profiláctico de afecciones causadas o exacerbadas por Ras hiperactivo o mutante, incluidas, entre otras, cáncer, afecciones displásicas, hiperproliferativas o precancerosas de páncreas, colon, pulmón, piel, mama, cabeza y cuello, hígado, nervios y tipos de células accesorias del sistema nervioso central y periférico.

Breve descripción de varias vistas de los dibujos

35 La Figura 1 representa las estructuras químicas de sulindaco y ciertos derivados del mismo que según se informa tienen actividad anticancerígena.

La Figura 2 representa las estructuras químicas de ciertos otros derivados de sulindaco que según se informa inhiben Ras.

40 La Figura 3 muestra estructuras químicas de compuestos inhibidores selectivos de Ras identificados por detección letal sintética.

45 La Figura 4 representa los resultados de un ensayo desplegable del dominio de unión a Ras (RBD) combinado con transferencia Western que muestra los niveles relativos de activación de Ras en un panel de líneas celulares de cáncer colorrectal.

50 La Figura 5A revela una correlación entre la sensibilidad de las células tumorales al compuesto 004 y el estado de activación de Ras de las células como se determina por análisis de transferencia Western.

La Figura 5B revela una correlación entre la sensibilidad de las células tumorales al compuesto 006 y el estado de activación de Ras de las células según lo determinado por análisis de transferencia Western.

55 La Figura 5C revela una correlación entre la sensibilidad de las células tumorales al compuesto 007 y el estado de activación de Ras de las células según lo determinado por el análisis de transferencia Western.

La Figura 5D revela una correlación entre la sensibilidad de las células tumorales al compuesto 010 y el estado de activación de Ras de las células según lo determinado por el análisis de transferencia Western.

60 Las Figuras 6A-6J muestran la actividad inhibidora del crecimiento de células tumorales selectiva de Ras de ejemplos de compuestos inhibidores de Ras 006 (Figura 6A), 007 (Figura 6B), 019 (Figura 6C), 029 (Figura 6D), 002 (Figura 6E), 010 (Figura 6F), 011 (Figura 6G), 015 (Figura 6H), 022 (Figura 6I) y 035 (Figura 6J) contra células tumorales de colon HCT-116 humanas que expresan Ras mutante en comparación con células tumorales de colon HT-29 humanas que expresan Ras de tipo silvestre. Las Figuras 6K-6N muestran efectos similares de los compuestos 202 y 203 en las células HCT-116 y A549 en comparación con las células HT-29, como se indica en consecuencia en las Figuras.

65

La Figura 7A demuestra que las células HT-29 transfectadas con Ras activado eran hipersensibles al fármaco (007) de prueba en relación con las células de control respectivas.

5 La Figura 7B demuestra que las células H322 transfectadas con Ras activado eran hipersensibles al fármaco (007) de prueba en relación con las células de control respectivas.

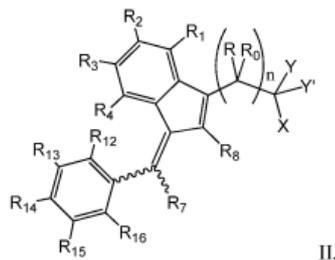
La Figura 8 ilustra que los compuestos (006 y 007) inhibidores de Ras representativos usados en los métodos de la presente invención interactúan con alta afinidad directamente con Ras activado para interrumpir las interacciones de Ras con su compañero de unión normal, Raf.

10 La Figura 9 muestra que la administración de dosis terapéuticas o preventivas antitumorales de compuestos (006, 007, 011 y 019) representativos como se usa en la presente invención no produjo evidencia de toxicidad animal *in vivo* según lo evaluado por la ganancia del peso de los animales con el tiempo.

15 Las Figuras 10A-10H ilustran que los tratamientos terapéutico (Figura 10A-10D) o preventivos (Figura 10E-10H) antitumorales eficaces de un tumor representativo impulsado por Ras (xenoinjertos de tumor de colon humano HCT-116) *in vivo* con ejemplos de compuestos 006, 007, 011 y 019 inhibidores de Ras (nombrados en las Figuras 10A y 10E como ADT-006, en las Figuras 10B y 10F como ADT-007, en las Figuras 10C y 10G como ADT-011 y en las Figuras 10D y 10H como ADT-019, respectivamente) empleados en la presente invención.

20 Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto inhibidor de Ras, o un profármaco del mismo en el que R<sub>14</sub> es Q-U, de fórmula II, teniendo dicho compuesto inhibidor de Ras un índice de selectividad mayor que uno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



30 en el que

R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilamino y amino; o, R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno con enlace doble;

35 n es 0, 1 o 2;

Y y Y' juntos son oxígeno con enlace doble;

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno y R<sub>2</sub> se selecciona entre halógeno y alcoxi;

40 R<sub>7</sub> es hidrógeno;

R<sub>8</sub> es alquilo;

45 al menos dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son hidrógenos; al menos dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son hidroxilo; o al menos dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son alcoxi;

R<sub>14</sub> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, amino y dialquilamino; o R<sub>14</sub> es Q-U en el que U se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno, azufre, nitrógeno, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub> y NHCH<sub>2</sub>; y Q se selecciona entre el grupo que consiste en PEG-CO, HCO y aminoácido; o Q y U juntos son un grupo sustituido o no sustituido  
50 seleccionado entre fosfonooxi, fosfonoalquilo, formiloxi, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, aminocarboniloxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, ariloxycarbonilo, heterociclilalquilcarbonilo, y heterociclilalquilcarbonilo;

55 X es un alcoxi sustituido o NR'R'', en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, arilalquilo, fenilo, indanilo, ciclopropanilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en el que el heterociclo del heterociclilo y el heterociclilalquilo se

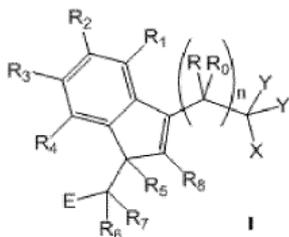
seleccionan de piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y N-morfolino, y en el que cualquiera de las estructuras cíclicas de R' puede estar no sustituida o sustituida con uno o más de halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino y sulfonamido; y R" se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilamino, cianoalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, alquilcarbonilalquilcarboniloxi y piridinilo;

5 para usar en un método de tratamiento de un cáncer en un paciente cuyo cáncer se ha determinado que contiene una mutación activadora de Ras de un gen *ras*;

10 en el que dicho índice de selectividad es la relación numérica de la concentración de dicho compuesto para provocar una inhibición del crecimiento de una célula *in vitro* del 50%, seleccionada entre COLO 205, Caco-2 y HT-29, que carece de Ras activado con respecto a la concentración de dicho compuesto para provocar la inhibición del crecimiento *in vitro* del 50% de una célula, seleccionada de A549, HCT116 y SW480, que alberga Ras activada;

15 en el que el compuesto inhibidor de Ras, o un profármaco del mismo, de fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra solo o en combinación con al menos un agente adicional, diferente de un compuesto, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula II, seleccionado entre un agente anticancerígeno y radiación.

20 También se describe en el presente documento un método para inhibir selectivamente el crecimiento de células cancerosas que albergan Ras activado en relación con células que carecen de Ras activado, método que comprende administrar una cantidad inhibidora de Ras de al menos un compuesto de fórmula I que tiene un índice de selectividad mayor que uno, una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



25 en el que:

30 R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, alquenilo, alquenilalquilo, alquinilo, alquinilalquilo, ciano, cianoalquilo, halógeno, azido, alcoxi, haloalquilo y un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilo, aminosulfonilalquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilalquilamino y carbocicilamino, carbocicilalquilamino, heterocicilamino y heterocicilalquilamino en los que las estructuras del anillo están saturadas o insaturadas; o R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno con enlace doble o azufre con enlace doble, o R y R<sub>0</sub> juntos son un nitrógeno con enlace doble unido a uno de hidrógeno, hidroxilo, alquilo o haloalquilo, o R y R<sub>0</sub> juntos son un carbono con enlace doble unido a dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y haloalquilo, o R y R<sub>0</sub> juntos son un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, o R<sub>0</sub> es nitrógeno que es parte de un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado;

40 n es 0, 1 o 2;

45 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, formiloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, ciano, cianoalquilo, nitro, azido, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquiloxi, aminocarboniloxialquiloxi, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, heterocicilcarboniloxi, heterocicilalquilcarboniloxi, fosfonooxi, fosfonoalquiloxi, y sulfonamido, o cualesquiera dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman un grupo alquilendioxi;

50 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo y alcoxi; o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono;

55 Y es hidrógeno, alquilo o trifluorometilo, e Y' es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino o alcoxi, o Y y Y' juntos son oxígeno con enlace doble o azufre con enlace doble, o Y y Y' juntos son un nitrógeno con enlace doble unido a hidrógeno, hidroxilo, alquilo o haloalquilo;

X se selecciona entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilmercapto e hidroxilo con la condición de que X no sea hidroxilo cuando Y y Y' juntos son oxígeno en un compuesto de fórmula I en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos son un enlace



## ES 2 760 898 T3

en el que:

5 R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo amino, alcoxi y alquilamino, o R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno con enlace doble o azufre con enlace doble, o R y R<sub>0</sub> juntos son un nitrógeno con enlace doble unido a hidrógeno, hidroxilo, alquilo o haloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

10 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, formiloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, ciano, cianoalquilo, nitro, azido, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfiniloxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquiloxi, aminocarboniloxialquiloxi, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, heterociclicarboniloxi, heterociclicarboniloxialquiloxi, fosfonooxi, fosfonoalquiloxi, y sulfonamido, o cualesquiera dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman un grupo alquilendioxi;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo y alcoxi; o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono;

20 Y es hidrógeno, alquilo o trifluorometilo, e Y' es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino o alcoxi, o Y y Y' juntos son oxígeno con enlace doble o azufre con enlace doble, o Y y Y' juntos son un nitrógeno con enlace doble unido a hidrógeno, hidroxilo, alquilo o haloalquilo;

25 X se selecciona entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilmercapto e hidroxilo con la condición de que X no sea hidroxilo cuando Y y Y' juntos son oxígeno en un compuesto de fórmula I en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos son un enlace carbono-carbono, o X es NR'R", en el que R' y R" se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, ariloxi, cianoalquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilcicloalquilo, arilcicloalquenilo, carbocicilo y carbocicloalquilo en los que el carbociclo del carbocicilo y el carbocicloalquilo se seleccionan de anillos carbocíclicos de 7 miembros que no contienen enlace doble, o uno, dos o tres enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 6 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 5 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 4 miembros que no contienen enlace doble o un enlace doble y anillos carbocíclicos de 3 miembros que no contienen enlace doble, heterocicilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo del heterocicilo y heterocicloalquilo se seleccionan de anillos heterocíclicos de 7 miembros, anillos heterocíclicos de 6 miembros y anillos heterocíclicos de 5 miembros, y el arilo de la estructura arilo, arilalquilo, arilalquilenilo, arilcicloalquilo o arilcicloalquenilo o la estructura carbocíclica o heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi, sulfonamido y COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre hidrógeno, amino, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto y arilo; o R' y R" juntos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente oxígeno y/o azufre, y el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido; y

45 E es un anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, de 7 miembros, 6 miembros, 5 miembros, 4 miembros o 3 miembros, con la condición de que E no sea trimetoxifenilo;

50 en el que al menos un compuesto de fórmula I o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra solo o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional distinto de un compuesto o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de fórmula I;

55 en el que dicho índice de selectividad es la relación numérica de la concentración de dicho compuesto para provocar un 50% de inhibición del crecimiento de una célula que carece de Ras activado con respecto a la concentración de dicho compuesto para provocar un 50% de inhibición del crecimiento de una célula que alberga Ras activado.

60 Como se describe en el presente documento, E puede ser un anillo carbocíclico o heterocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, carboxilo, halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano, cianoalquilo, nitro, oxo, alcoxi, formiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, hidroxialquilo, aldehído, mercapto, alquilmercapto, azido, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alquilsulfiniloxi, alquilsulfoniloxi, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquiloxi, aminocarboniloxialquiloxi, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, heterociclicarboniloxi, heterociclicarboniloxialquiloxi, fosfonooxi, fosfonoalquiloxi, carbamato, carbamido, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, sulfonamido y alquilendioxi que abarcan dos posiciones sustituyentes.

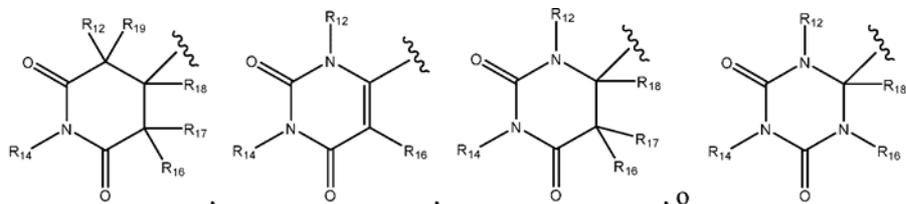
65 Como se describe en el presente documento, cuando R y R<sub>0</sub> son hidrógeno, n es 1, tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son

hidrógenos y uno es halógeno, alquilo o alcoxi o dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y dos son alcoxi, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es alquilo, Y y Y' juntos son oxígeno, X es NR'R'' en el que R'' es hidrógeno, y R' es un arilo sustituido, entonces E no puede ser un arilo sustituido. Por ejemplo, cuando R y R<sub>0</sub> son hidrógeno, n es 1, tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y uno es halógeno, alquilo o alcoxi o dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y dos son alcoxi, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es alquilo, Y y Y' juntos son oxígeno, X es NR'R'' en el que R'' es hidrógeno, R' es un arilo sustituido con cualquiera de halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y sulfonamido, entonces E no puede ser un arilo sustituido en el que dos sustituyentes se seleccionan idénticamente de hidroxilo y alcoxi.

Como se describe en el presente documento, en los métodos anteriores, R', el anillo heterocíclico de 7 miembros se puede seleccionar de azepanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, azepinilo, oxepinilo, tiepanilo, homopiperazinilo, diazepinilo y tiazepinilo, el anillo heterocíclico de 6 miembros se selecciona entre piperidinilo, oxanilo, tianilo, piridinilo, piranilo, tiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, diazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, trioxanilo, tritiano, triazinilo, tetrazinilo, y el anillo heterocíclico de 5 miembros se selecciona entre pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiafenilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo y tetrazolilo.

Como se describe en el presente documento, en los métodos anteriores, E puede seleccionarse de cicloheptanilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, ciclohexanilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, fenilo, ciclopentanilo, ciclopentenilo, cllopentadienilo, ciclopropanilo, ciclobutanilo, azepanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, azepinilo, oxepinilo, tiepanilo, homopiperazinilo, diazepinilo, tiazepinilo, piperidinilo, oxanilo, tianilo, piridinilo, piranilo, tiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, diazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, trioxanilo, tritiano, triazinilo, tetrazinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiafenilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, y tetrazolilo, cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido.

Como se describe en el presente documento, en los métodos anteriores, E puede ser:



en el que R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub> Y R<sub>19</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, hidroxialquilo, aldehído, mercapto, y alquilmercapto, azido, ciano, cianoalquilo, nitro, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilsulfinoxilo, alquilsulfonilo, carbamato, carbamido, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloalquilo, aminocarboniloalquilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, ariloxycarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterociclilalquilcarbonilo, fosfonooxi, fosfonoalquilo,

y sulfonamido.

Los ejemplos de compuestos utilizados en los métodos anteriores incluyen compuestos en los que:

E es un arilo o heteroarilo sustituido que tiene al menos un sustituyente alquilsulfino o alquilsulfonilo en el anillo arilo o heteroarilo, o que tiene al menos un alquilmercapto en el anillo arilo, o que tiene un p-halo en el anillo arilo cuando R' es dialquilaminoalquilo; o,

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos son un enlace carbono-carbono, R'' es hidrógeno y R' es un arilalquilo sustituido, y E es un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, triazinilo, tiofenilo, furanilo, tiazolilo, pirazolilo y pirrolilo, o

n es 1 o 2, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, Y y Y' son hidrógenos o Y y Y' juntos son oxígeno, E es un fenilo sustituido, X es hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, alquilmercapto o NR'R'' en el que R' es hidrógeno, hidroxilo o alquilo, y R'' es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; o

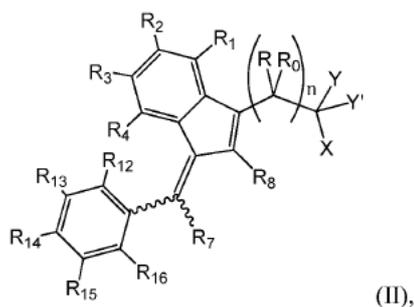
R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, E es un arilo o heteroarilo sustituido, X es NR'R'' en el que R' es hidrógeno o hidroxilo y R'' es COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> es alquilo, alcoxi o amino; o



contienen enlace doble, heterociclilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo del heterociclilo y heterocicloalquilo se seleccionan de furanilo y pirrolilo, y el arilo de la estructura arilo, arilalquilo, arilalquilenilo, arilcicloalquilo o arilcicloalquilenilo o la estructura carbocíclica o heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido; y R" se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, alquilcarbonilalquilcarboniloxi, piridilo y COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre hidrógeno, amino, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilmercapto y arilo; o R' y R" juntos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente oxígeno y/o azufre, y el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido.

Como se describe en el presente documento, cuando R y R<sub>0</sub> son hidrógeno, n es 1, tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y uno es halógeno, alquilo o alcoxi o dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y dos son alcoxi, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es alquilo, Y y Y' juntos son oxígeno, X es NR'R" en el que R" es hidrógeno, y R' es un arilo sustituido, entonces cada uno de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> debe ser hidrógeno. Por ejemplo, cuando R y R<sub>0</sub> son hidrógeno, n es 1, tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y uno es halógeno, alquilo o alcoxi o dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y dos son alcoxi, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es alquilo, Y y Y' juntos son oxígeno, X es NR'R" en el que R" es hidrógeno, y R' es un arilo sustituido con cualquier de halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y sulfonamido, entonces no se pueden seleccionar idénticamente dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> de hidroxilo y alcoxi.

Como se describe en este documento, en los métodos anteriores, al menos un compuesto de fórmula (I) puede ser un compuesto de fórmula (II):



en el que:

R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, alquilenilo, alquenalalquilo, alquinilo, alquinilalquilo, ciano, cianoalquilo, halógeno, azido, alcoxi, haloalquilo y un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilo, aminosulfonilalquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilalquilamino y carbocicliamino, carbocicliilalquilamino, heterocicliamino y heterocicliilalquilamino en los que las estructuras del anillo están saturadas o insaturadas; o R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno con enlace doble o azufre con enlace doble, o R y R<sub>0</sub> juntos son un nitrógeno con enlace doble unido a uno de hidrógeno, hidroxilo, alquilo o haloalquilo, o R y R<sub>0</sub> juntos son un carbono con enlace doble unido a dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y haloalquilo, o R y R<sub>0</sub> juntos son un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, o R<sub>0</sub> es nitrógeno que es parte de un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado;

n es 0, 1 o 2;

Y es hidrógeno, alquilo o haloalquilo, e Y' es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino o alcoxi, o Y y Y' juntos son oxígeno con enlace doble o azufre con enlace doble, o Y y Y' juntos son un nitrógeno con enlace doble unido a hidrógeno, hidroxilo, alquilo o haloalquilo;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, formiloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, ciano, cianoalquilo, nitro, azido, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alquilsulfiniloxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquiloxi, aminocarboniloxialquiloxi, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi, ariloxycarboniloxi, heterocicliilcarboniloxi, heterocicliilalquilcarboniloxi, fosfonooxi, fosfonoalquiloxi,

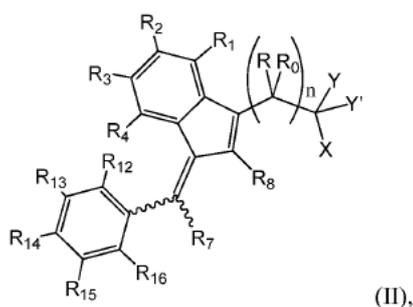
y sulfonamido, o cualesquiera dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, o R<sub>4</sub>, o cualesquiera dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> forman un grupo alquilendioxi;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, y alcoxi;

X is seleccionados entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilmercapto, y hidroxilo con la condición de que X no sea hidroxilo cuando Y y Y' juntos son oxígeno, o X es NR'R'', en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, ariloxi, cianoalquilo, haloalquilo, alcoxi, alqueno, alquino, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilamino, arilalquilo, arilalqueno, arilcicloalquilo, arilcicloalqueno, arilo, carbociclilo, y carbocicloalquilo donde el carbociclo del carbociclilo y el carbocicloalquilo se selecciona entre anillos carbocíclicos de 7 miembros que no contienen enlace doble, o uno, dos o tres enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 6 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 5 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 4 miembros que no contienen enlace doble o un enlace doble y anillos carbocíclicos de 3 miembros que no contienen enlace doble, heterociclilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo del heterociclilo y el heterocicloalquilo se seleccionan de anillos heterocíclicos de 7 miembros, anillos heterocíclicos de 6 miembros y anillos heterocíclicos de 5 miembros, y el arilo de la estructura arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilcicloalquilo o arilcicloalqueno o la estructura carbocíclica o heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarbonilo y sulfonamido; y R'' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, alquilcarbonilalquilcarbonilo, piridilo y COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre hidrógeno, amino, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilmercapto y arilo; o R' y R'' juntos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente oxígeno y/o azufre, y el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarbonilo y sulfonamido.

Como se describe en el presente documento, cuando R y R<sub>0</sub> son hidrógeno, n es 1, tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y uno es halógeno, alquilo o alcoxi o dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y dos son alcoxi, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es alquilo, Y y Y' juntos son oxígeno, X es NR'R'' en el que R'' es hidrógeno, y R' es un arilo sustituido, entonces cada uno de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> debe ser hidrógeno. Por ejemplo, cuando R y R<sub>0</sub> son hidrógeno, n es 1, tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y uno es halógeno, alquilo o alcoxi o dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y dos son alcoxi, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es alquilo, Y y Y' juntos son oxígeno, X es NR'R'' en el que R'' es hidrógeno, y R' es un arilo sustituido con cualquiera de halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y sulfonamido, entonces no se pueden seleccionar idénticamente dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> de hidroxilo y alcoxi.

Como se describe en el presente documento, en los métodos anteriores, al menos un compuesto de fórmula (I) puede ser un compuesto de fórmula (II):



en el que:

R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, alqueno, alquenalalquilo, alquino, alquinilalquilo, ciano, cianoalquilo, halógeno, azido, alcoxi, haloalquilo y un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilo, aminosulfonilalquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilalquilamino y carbocicilalquilamino, carbocicilalquilamino, heterocicilalquilamino en los que las estructuras del anillo están saturadas o insaturadas; o R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno con enlace doble o azufre con enlace doble, o R y R<sub>0</sub> juntos son un nitrógeno con enlace doble unido a uno de hidrógeno, hidroxilo, alquilo o haloalquilo, o R y R<sub>0</sub> juntos son un carbono con enlace doble unido a dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y haloalquilo, o R y R<sub>0</sub> juntos son un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, o R<sub>0</sub> es nitrógeno que es parte de un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado;

n es 0, 1 o 2;

Y es hidrógeno, alquilo o haloalquilo, e Y' es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino o alcoxi, o Y y Y' juntos son azufre con enlace doble, o Y y Y' juntos son un nitrógeno con enlace doble unido a hidrógeno, hidroxilo, alquilo o haloalquilo;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, formiloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, ciano, cianoalquilo, nitro, azido, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilsulfinoxilo, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, aminocarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, heterociclilcarboniloxi, heterociclilalquilcarboniloxi, fosfonooxi, fosfonoalquilo, y

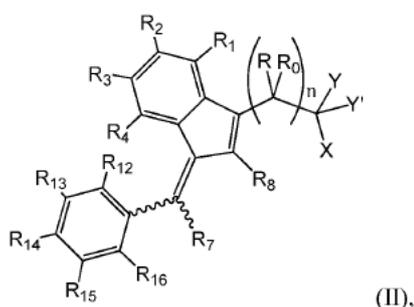
y sulfonamido, o cualesquiera dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub>, o cualesquiera dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> forman un grupo alquilendioxi;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, y alcoxi;

X se selecciona entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilmercapto, y hidroxilo con la condición de que X no sea hidroxilo cuando Y y Y' juntos son oxígeno, o X es NR'R'', en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, ariloxi, cianoalquilo, haloalquilo, alcoxi, alqueno, alquino, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilamino, arilalquilo, arilalqueno, arilcicloalquilo, arilcicloalqueno, arilo, carbociclilo, y carbocicloalquilo en los que el carbociclo del carbociclilo y el carbocicloalquilo se selecciona entre anillos carbocíclicos de 7 miembros que no contienen enlace doble, o uno, dos o tres enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 6 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 5 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 4 miembros que no contienen enlace doble o un enlace doble y anillos carbocíclicos de 3 miembros que no contienen enlace doble, heterociclilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo del heterociclilo y heterocicloalquilo se selecciona entre anillos heterocíclicos de 7 miembros, anillos heterocíclicos de 6 miembros y anillos heterocíclicos de 5 miembros, y el arilo de la estructura arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilcicloalquilo, o arilcicloalqueno o la estructura carbocíclica o heterocíclica pueden opcionalmente estar sustituidas con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi, y sulfonamido; y R'' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, alquilcarbonilalquilcarboniloxi, piridilo, y COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre hidrógeno, amino, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilmercapto, y arilo; o R' y R'' juntos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros, que contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente oxígeno y/o azufre, y el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi, y sulfonamido.

Como se describe en el presente documento, cuando R y R<sub>0</sub> son hidrógeno, n es 1, tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y uno es halógeno, alquilo o alcoxi o dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y dos son alcoxi, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es alquilo, Y y Y' juntos son oxígeno, X es NR'R'' en el que R'' es hidrógeno, y R' es un arilo sustituido, entonces cada uno de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> debe ser hidrógeno. Por ejemplo, cuando R y R<sub>0</sub> son hidrógeno, n es 1, tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y uno es halógeno, alquilo o alcoxi o dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y dos son alcoxi, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es alquilo, Y y Y' juntos son oxígeno, X es NR'R'' en el que R'' es hidrógeno, y R' es un arilo sustituido con cualquier de halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y sulfonamido, entonces no se pueden seleccionar idénticamente dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> de hidroxilo y alcoxi.

Como se describe en el presente documento, en los métodos anteriores, al menos un compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II):



en el que:

R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, alquenilo, alquenilalquilo, alquinilo, alquinilalquilo, ciano, cianoalquilo, halógeno, azido, alcoxi, haloalquilo y un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilo, aminosulfonilalquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilalquilamino y carbocicilamino, carbocicilalquilamino, heterocicilamino y heterocicilalquilamino en los que las estructuras del anillo están saturadas o insaturadas; o R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno con enlace doble o azufre con enlace doble, o R y R<sub>0</sub> juntos son un nitrógeno con enlace doble unido a uno de hidrógeno, hidroxilo, alquilo o haloalquilo, o R y R<sub>0</sub> juntos son un carbono con enlace doble unido a dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y haloalquilo, o R y R<sub>0</sub> juntos son un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, o R<sub>0</sub> es nitrógeno que es parte de un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado;

n es 0, 1 o 2;

Y es hidrógeno, alquilo o haloalquilo, y Y' es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino o alcoxi, o Y y Y' juntos son oxígeno con enlace doble o azufre con enlace doble, o Y y Y' juntos son un nitrógeno con enlace doble unido a hidrógeno, hidroxilo, alquilo o haloalquilo;

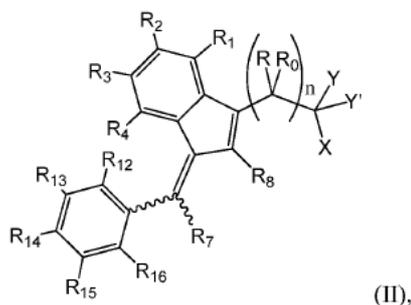
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, formiloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, ciano, cianoalquilo, nitro, azido y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbamato, carbamido, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, ariloxycarbonilo, heterocicilcarbonilo, heterocicilalquilcarbonilo, fosfonooxi, fosfonoalquilo y sulfonamido, o cualesquiera dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, o cualesquiera dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> forman un grupo alquilendioxi;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre trifluorometilo y alcoxi;

X se selecciona entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto e hidroxilo con la condición de que X no sea hidroxilo cuando Y y Y' juntos son oxígeno, o X es NR'R", en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, ariloxi, cianoalquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilamino, arilalquilo, arilalquenilo, arilcicloalquilo, arilcicloalquenilo, arilo, carbociclilo, y carbocicloalquilo en los que el carbociclo del carbociclilo y el carbocicloalquilo se seleccionan de anillos carbocíclicos de 7 miembros que no contienen enlace doble, o uno, dos o tres enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 6 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 5 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 4 miembros que no contienen enlace doble o un enlace doble y anillos carbocíclicos de 3 miembros que no contienen enlace doble, heterociclilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo del heterociclilo y el heterocicloalquilo se seleccionan de anillos heterocíclicos de 7 miembros, anillos heterocíclicos de 6 miembros y anillos heterocíclicos de 5 miembros, y el arilo de la estructura del arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilcicloalquilo o arilcicloalquenilo o la estructura carbocíclica o heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarbonilo y sulfonamido; y R" se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, alquilcarbonilalquilcarbonilo, piridilo y COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre hidrógeno, amino, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilmercapto y arilo; o R' y R" juntos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente oxígeno y/o azufre, y el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarbonilo y sulfonamido.

Como se describe en el presente documento, cuando R y R<sub>0</sub> son hidrógeno, n es 1, tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y uno es halógeno, alquilo o alcoxi o dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y dos son alcoxi, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es alquilo, Y y Y' juntos son oxígeno, X es NR'R" en el que R" es hidrógeno, y R' es un arilo sustituido, entonces cada uno de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> debe ser hidrógeno. Por ejemplo, cuando R y R<sub>0</sub> son hidrógeno, n es 1, tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y uno es halógeno, alquilo o alcoxi o dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y dos son alcoxi, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es alquilo, Y y Y' juntos son oxígeno, X es NR'R" en el que R" es hidrógeno, y R' es un arilo sustituido con cualquier de halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y sulfonamido, entonces no se pueden seleccionar idénticamente dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> de hidroxilo y alcoxi.

Como se describe en el presente documento, en los métodos anteriores, al menos un compuesto de fórmula (I) puede ser un compuesto de fórmula (II):



en el que:

5 R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, alquenilo, alquenilalquilo, alquinilo, alquinilalquilo, ciano, cianoalquilo, halógeno, azido, alcoxi, haloalquilo y un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilo, aminosulfonilalquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilalquilamino y carbocicilamino, carbocicilalquilamino, heterocicilamino y heterocicilalquilamino en los que las estructuras del anillo están saturadas o insaturadas; o R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno con enlace doble o azufre con enlace doble, o R y R<sub>0</sub> juntos son un nitrógeno con enlace doble unido a uno de hidrógeno, hidroxilo, alquilo o haloalquilo, o R y R<sub>0</sub> juntos son un carbono con enlace doble unido a dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y haloalquilo, o R y R<sub>0</sub> juntos son un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, o R<sub>0</sub> es nitrógeno que es parte de un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado;

n es 0, 1 o 2;

20 Y es hidrógeno, alquilo o haloalquilo, y Y' es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino o alcoxi, o Y y Y' juntos son oxígeno con enlace doble o azufre con enlace doble, o Y y Y' juntos son un nitrógeno con enlace doble unido a hidrógeno, hidroxilo, alquilo o haloalquilo;

25 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, formiloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, ciano, cianoalquilo, nitro, azido y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbamato, carbamido, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarbonilalquilo, aminocarbonilalquilalquilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, ariloxycarbonilo, heterocicilalquilalquilo, fosfonooxi, fosfonoalquilo,

y sulfonamido, o cualesquiera dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub>, o cualesquiera dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> forman un grupo alquilendioxi;

35 R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo y alcoxi;

X se selecciona entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilmercapto e hidroxilo con la condición de que X no pueda ser hidroxilo cuando Y y Y' juntos son oxígeno, o X es NR'R'', en el que R' se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, ariloxi, cianoalquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, alquilamino, fenilalquilo, indanilo, arilo, fenilo, carbocicilo y carbocicloalquilo en los que el carbociclo del carbocicilo y el carbocicloalquilo se seleccionan entre anillos carbocíclicos de 7 miembros que no contienen enlace doble, o uno, dos o tres enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 6 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 5 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 4 miembros que no contienen enlace doble o un enlace doble y anillos carbocíclicos de 3 miembros que no contienen enlaces dobles, heterociclilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo del heterociclilo y el heterocicloalquilo se seleccionan de azepanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, azepinilo, oxepinilo, tiepanilo, homopiperazinilo, diazepinilo, tiazepinilo, oxanilo, tianilo, piranilo, tiopiranilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, diazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, trioxanilo, tritianilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo y tetrazolilo, en los que la estructura carbocíclica o heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido; R'' se selecciona entre hidrógeno, haloalquilo, hidroxialquilo y COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, amino, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilmercapto y arilo; o R' y R'' se pueden combinar para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros, saturado o insaturado, heterocíclico

que contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente oxígeno y/o azufre, y el heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido.

5 Como se describe en el presente documento, cuando R y R<sub>0</sub> son hidrógeno, n es 1, tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y uno es halógeno, alquilo o alcoxi o dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y dos son alcoxi, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es alquilo, Y y Y' juntos son oxígeno, X es NR'R'' en el que R'' es hidrógeno, y R' es un arilo sustituido, entonces cada uno de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> debe ser hidrógeno. Por ejemplo, cuando R y R<sub>0</sub> son hidrógeno, n es 1, tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y uno es halógeno, alquilo o  
10 alcoxi o dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógenos y dos son alcoxi, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es alquilo, Y y Y' juntos son oxígeno, X es NR'R'' en el que R'' es hidrógeno, y R' es un arilo sustituido con cualquiera de halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y sulfonamido, entonces no se pueden seleccionar idénticamente dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> de hidroxilo y alcoxi.

15 Como se describe en el presente documento, en el método de inhibición selectiva del crecimiento de células tumorales que albergan Ras activado con un compuesto de fórmula (I), X puede ser NR'R'' en el que R' se selecciona entre alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en fenilalquilo, indanilo, heterociclilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo se selecciona entre furanilo, pirrolilo, tiofenilo e imidazolilo, y la estructura cíclica del heterociclilo y heterocicloalquilo está  
20 opcionalmente sustituido uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto y carboxamido; R'' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, cianoalquilo y dialquilaminoalquilo, o R' y R'' juntos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que contiene al menos un nitrógeno y opcionalmente oxígeno.

25 Como se describe en el presente documento, en el método anterior, X puede ser NR'R'' en el que R' se selecciona entre alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicloalquilo donde el heterociclo se selecciona entre furanilo, pirrolilo y tiofenilo, y la estructura cíclica del heterociclilo y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino; R'' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo o dialquilaminoalquilo, o R' y R'' juntos forman un anillo  
30 heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que contiene al menos un nitrógeno y opcionalmente oxígeno.

Como se describe en el presente documento, en el método anterior, X puede ser NR'R'' en el que R' se selecciona entre dialquilaminoalquilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicloalquilo en los que el heterociclo se selecciona entre furanilo y pirrolilo y la estructura cíclica puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilamino y dialquilamino, y R'' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo o dialquilaminoalquilo.  
35

Como se describe en este documento, en el método anterior, X puede ser NR'R'' en el que R' es arilalquilo, o un heterociclilo o heterocicloalquilo seleccionado entre 2-furfurilo, 2-pirrolil-metilo y (1-metil-1H-pirrol-2-il)metilo, y R'' es hidrógeno.  
40

En un ejemplo del método anterior, X puede ser NR'R'' en el que R' es heterociclilo o heterocicloalquilo seleccionado entre 2-furfurilo, (1H-pirrol-2-il)metilo y (1-metil-1H-pirrol-2-il)metilo, y R'' es hidrógeno.  
45

Como se describe en el presente documento, en las realizaciones anteriores, R y R<sub>0</sub> pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno e hidroxilo, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden seleccionarse independientemente de halógeno, alcoxi, alquilo y trifluorometilo; n es 1; R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, formiloxi, alquilcarboniloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, azido, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilsulfinoxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido y sulfonamido, o cualesquiera dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> pueden formar un grupo alquilendioxi.  
50

Por ejemplo, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden seleccionarse independientemente de halógeno, alcoxi, alquilo y trifluorometilo; tres de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, formiloxi, alquilcarboniloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, azido, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilsulfinoxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido y sulfonamido, y uno de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> pueden seleccionarse independientemente de hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto y alquilmercapto.  
55  
60

Como se describe en el presente documento, tres de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto y alquilmercapto, y uno de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> pueden seleccionarse independientemente de hidroxilo, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto y  
65

alquilmercapto; y R<sub>8</sub> es metilo.

Como se describe en el presente documento, en los métodos de la invención que implican un compuesto de fórmula (II), R<sub>2</sub> puede seleccionarse de halógeno, alcoxi y alquilmercapto, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno; y tres de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilamino, alquilaminoalquilo, dialquilamino y alquilmercapto, y uno de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> pueden independientemente seleccionarse de hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto y alquilmercapto.

En una realización particular de los métodos anteriores, R<sub>2</sub> se selecciona entre halógeno y alcoxi, y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, más particularmente R<sub>2</sub> se selecciona entre flúor y metoxi.

Como se describe en el presente documento, el compuesto empleado en los métodos anteriores se puede seleccionar de:

- Z)-N-(furan-2-il-metil)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetilbenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (001),  
 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-formoxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (002),  
 (Z)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (003),  
 (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-3-il)acetamida (004),  
 (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)acetamida (005),  
 (Z)-N-(furan-2-il-metil)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (006),  
 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (007),  
 (Z)-N-(furan-2-il-metil)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5,6-dimetoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (008),  
 (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-3-il-metil)acetamida (009),  
 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-2-il-metil)acetamida (010),  
 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-3-il-metil)acetamida (011),  
 (Z)-N-(furan-2-il-metil)-2-(1-(4-hidroxi-3-metoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (012),  
 (Z)-2-(1-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (013),  
 (Z)-2-(1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (014),  
 (Z)-N-bencil-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (015),  
 (Z)-2-(1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (016),  
 (Z)-2-(5-fluoro-1-((7-hidroxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metilene)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (017),  
 (Z)-N-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (018),  
 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)acetamida (019),  
 (Z)-N-(furan-2-il-metil)-2-(1-(3-hidroxi-4-metoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (020),  
 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-(hidroximetil)-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (021),  
 (Z)-N-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (022),  
 (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-2-il-metil)acetamida (028),  
 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-mesiloxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (029),  
 (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-fenilacetamida (034),

- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-fenilacetamida (035),
- (Z)-2-(1-(4-aminocarbonil-3,5-dimetoxibenciliden)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-3-il)-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)acetamida (065),
- 5 (Z)-2-(1-(3,5-dimetoxi-4-sulfamoilbenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)acetamida (067),
- (Z)-2-(1-(3,5-dimetoxi-4-sulfamoilbenciliden)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-2-il-metil)acetamida (068),
- 10 (Z)-2-(1-(3,5-dimetoxi-4-ureidobenciliden)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-3-il)-N-((4-metilpiridin-3-il)metil)acetamida (069),
- (Z)-N-(furan-2-il-metil)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-metil acetamida (146),
- 15 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)-N-metil acetamida (147),
- (Z)-N-bencil-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-metilacetamida (148),
- (Z)-N-bencil-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-metilacetamida (149),
- 20 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-fenoxiacetamida (151),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)-N-(trifluorometil)acetamida (152),
- 25 (Z)-2-(5-ciano-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (154), y
- (Z)-N-(furan-2-il-metil)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-inden-3-il)acetamida (155),
- 30 (Z)-2-(benzilamino)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (202),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)-2-((piridin-4-il-metil)amino)acetamida (203),
- 35 (Z)-N-(furan-2-il-metil)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-2-(1H-imidazol-1-il)acetamida (401),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-2-((furan-2-il-metil)amino)acetamida (404),
- 40 (Z)-2-(ciclopropilamino)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (410),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida (412),
- 45 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)-2-((piridin-3-il-metil)amino)acetamida (413),
- (Z)-2-(dimetilamino)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-fenilacetamida (415),
- 50 (Z)-2-azido-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-fenilacetamida (416),
- (Z)-2-(etilamino)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)acetamida (420),
- 55 (Z)-2-(((1H-imidazol-2-il)metil)amino)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-3-il-metil)acetamida (423),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-2-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)-N-(piridin-3-il-metil)acetamida (425),
- 60 (Z)-N-bencil-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-2-((oxazol-2-il-metil)amino)acetamida (426),
- 65 (Z)-N-bencil-2-(ciclopropilamino)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida

(427),

(Z)-N-bencil-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-2-((piridin-3-il-metil)amino)acetamida (428),

5 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)-2-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)acetamida (430),

10 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)-2-((oxazol-2-il-metil)amino)acetamida (431),

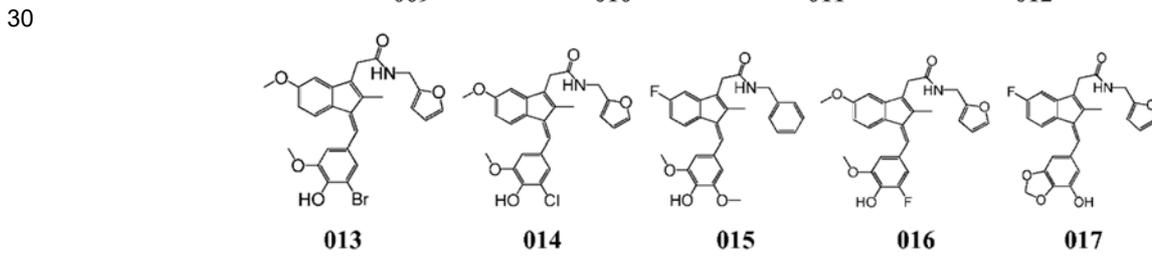
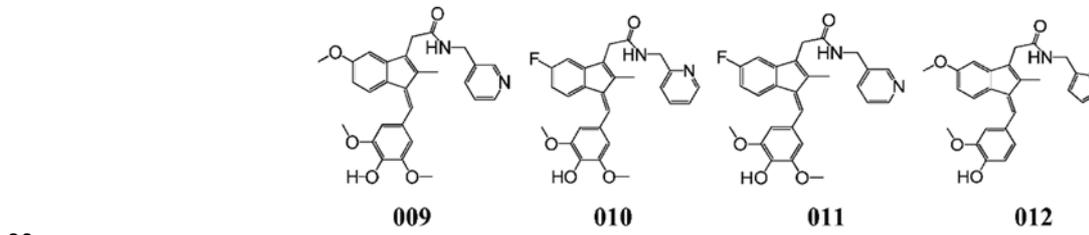
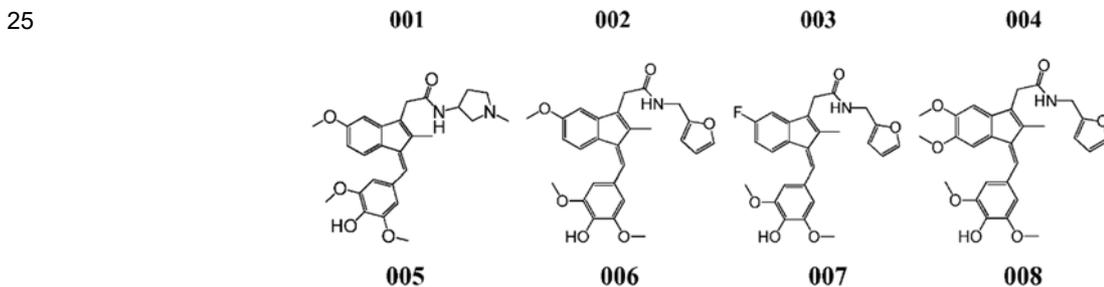
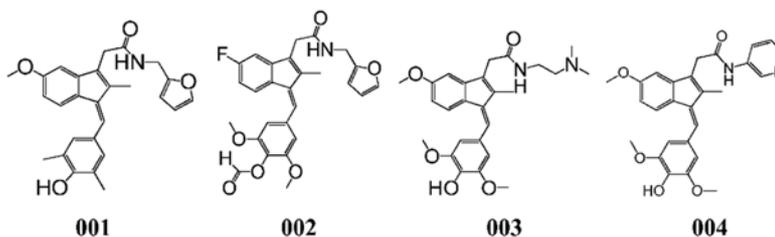
(Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(piridin-2-il-metil)acetamida (433),

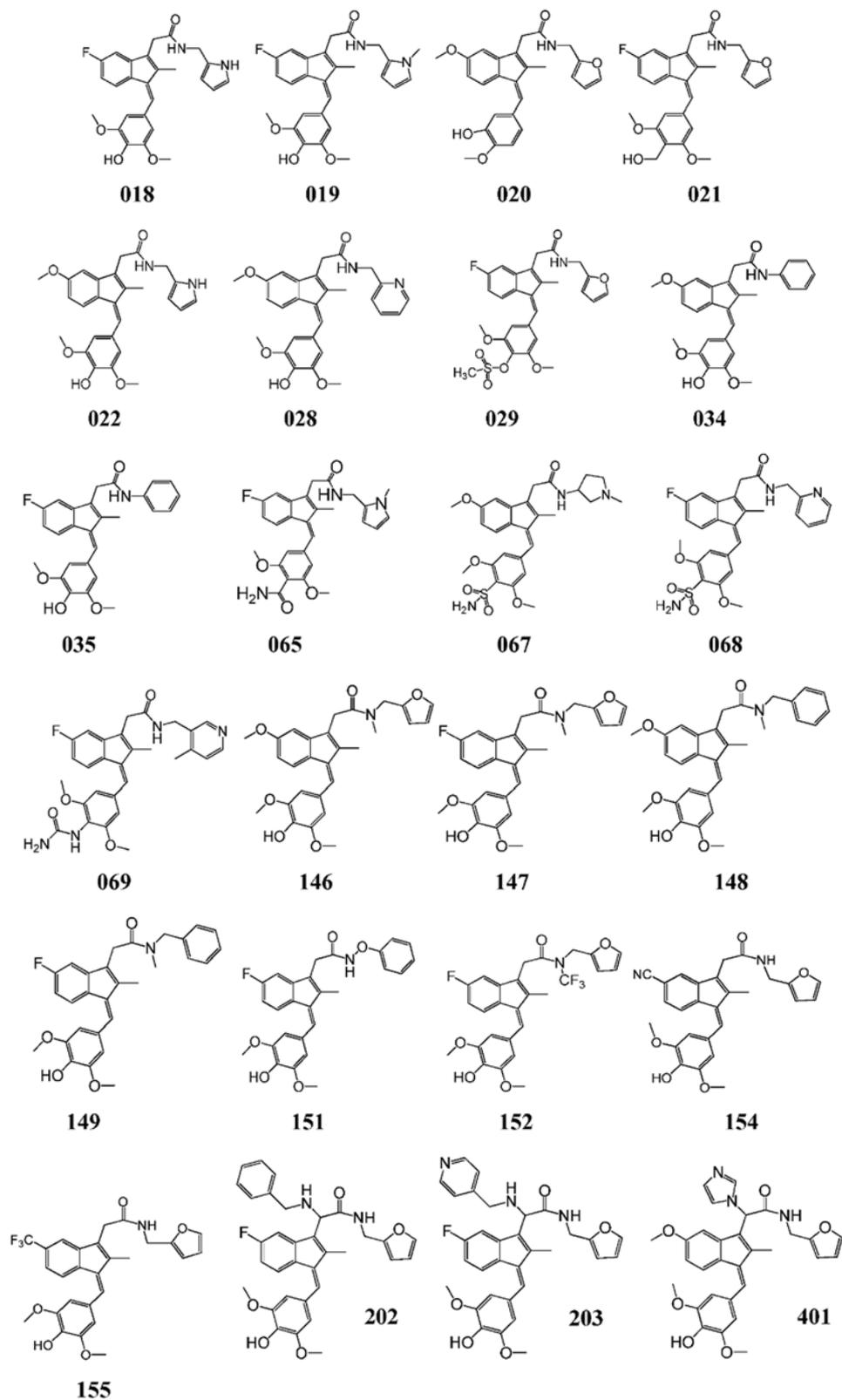
15 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-2-il-metil)-2-((piridin-3-il-metil)amino)acetamida (434),

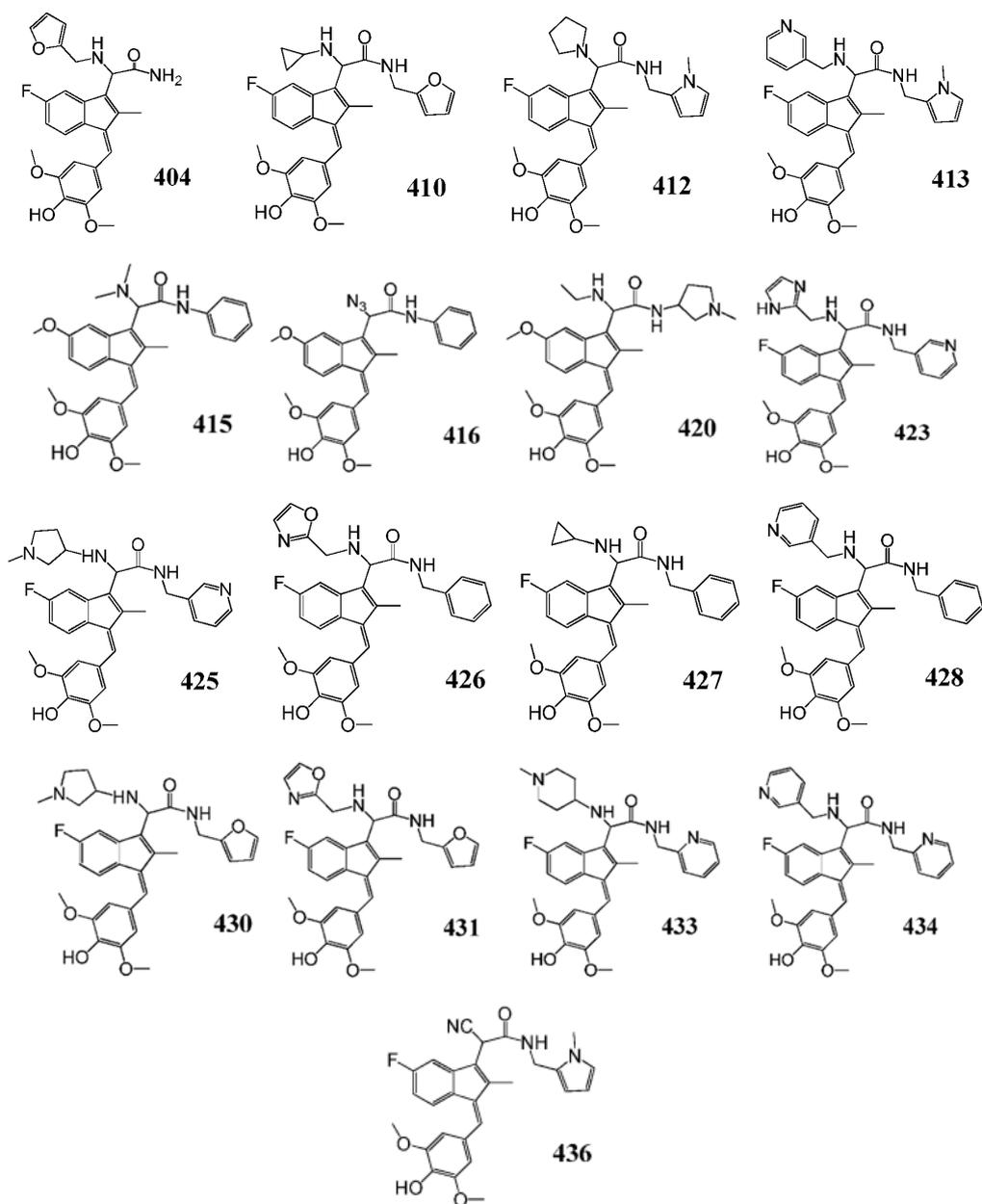
(Z)-2-ciano-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)acetamida (436),

20 o los correspondiente isómeros Z o E de los mismos, profármaco o sus sales.

Las fórmulas estructurales de los compuestos anteriores son las siguientes:







Como se describe en el presente documento, el compuesto del profármaco empleado en los métodos anteriores se puede seleccionar de:

Benzoato de (Z)-4-((5-fluoro-3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (214),

5 (4-Nitrofenil)carbonato de (Z)-4-((3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (300),

Benzoato de (Z)-4-((3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (301),

Nicotinato de (Z)-4-((3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (302),

(2-(Dimetilamino)etil)carbamato de (Z)-4-((3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (303),

Morfolin-4-carboxilato de (Z)-4-((3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (304),

- (1-metilpiperidin-4-il)carbamato de (Z)-4-((3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (305),
- 5 4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (306),
- 4-(1-Metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (307),
- 10 Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (308),
- 15 Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxi fenoxi)metilo (309),
- Nicotinato de (Z)-4-((5-fluoro-3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (311),
- 20 (4-Nitrofenil)carbonato de (Z)-4-((5-fluoro-3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (312),
- (2-(Dimetilamino)etil)carbamato de (Z)-4-((5-fluoro-3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (313),
- 25 Morfolin-4-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (314),
- (1-Metilpiperidin-4-il)carbamato de (Z)-4-((5-fluoro-3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (315),
- 30 4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (316),
- 35 4-(1-Metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (317),
- Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((5-fluoro-3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (318),
- 40 Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((5-fluoro-3-(2-((furan-2-il-metil)amino)-2-oxoetil)-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenoxi)metilo (319),
- Benzoato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (320),
- 45 Nicotinato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (321),
- 50 (4-Nitrofenil)carbonato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (322),
- (2-(Dimetilamino)etil)carbamato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (323),
- 55 Morfolin-4-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (324),
- (1-Metilpiperidin-4-il)carbamato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (325),
- 60 4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (326),
- 65 4-(1-Metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (327),

- Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (328),
- 5 Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenoxi)metil (329),
- Benzoato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (330),
- 10 Nicotinato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1 H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (331),
- (4-Nitrofenil)carbonato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (332),
- 15 (2-(Dimetilamino)etil)carbamato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (333),
- Morfolin-4-carboxilato de (Z)-4-((3-(2-(benzilammo)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (334),
- 20 (1-Metilpiperidin-4-il)carbamato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (335),
- 4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (336),
- 25 Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (338),
- 30 Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenoxi)metilo (339),
- Benzoato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-(((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (340),
- 35 Nicotinato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-(((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (341),
- (4-Nitrofenil)carbonato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-(((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (342),
- 40 (2-(Dimetilamino)etil)carbamato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-(((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (343),
- 45 Morfolin-4-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-(((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (344),
- (1-Metilpiperidin-4-il)carbamato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-(((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (345),
- 50 4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-(((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (346),
- 4-(1-Metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-(((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (347),
- 55 Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-(((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (348),
- 60 Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-(((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenoxi)metilo (349),
- (4-Nitrofenil)carbonato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-(fenilamino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (350),
- 65 4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-(fenilamino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-

dimetoxifenilo (351),

(4-Nnitrofenil)carbonato de (Z)-4-((5-fluoro-3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (352),

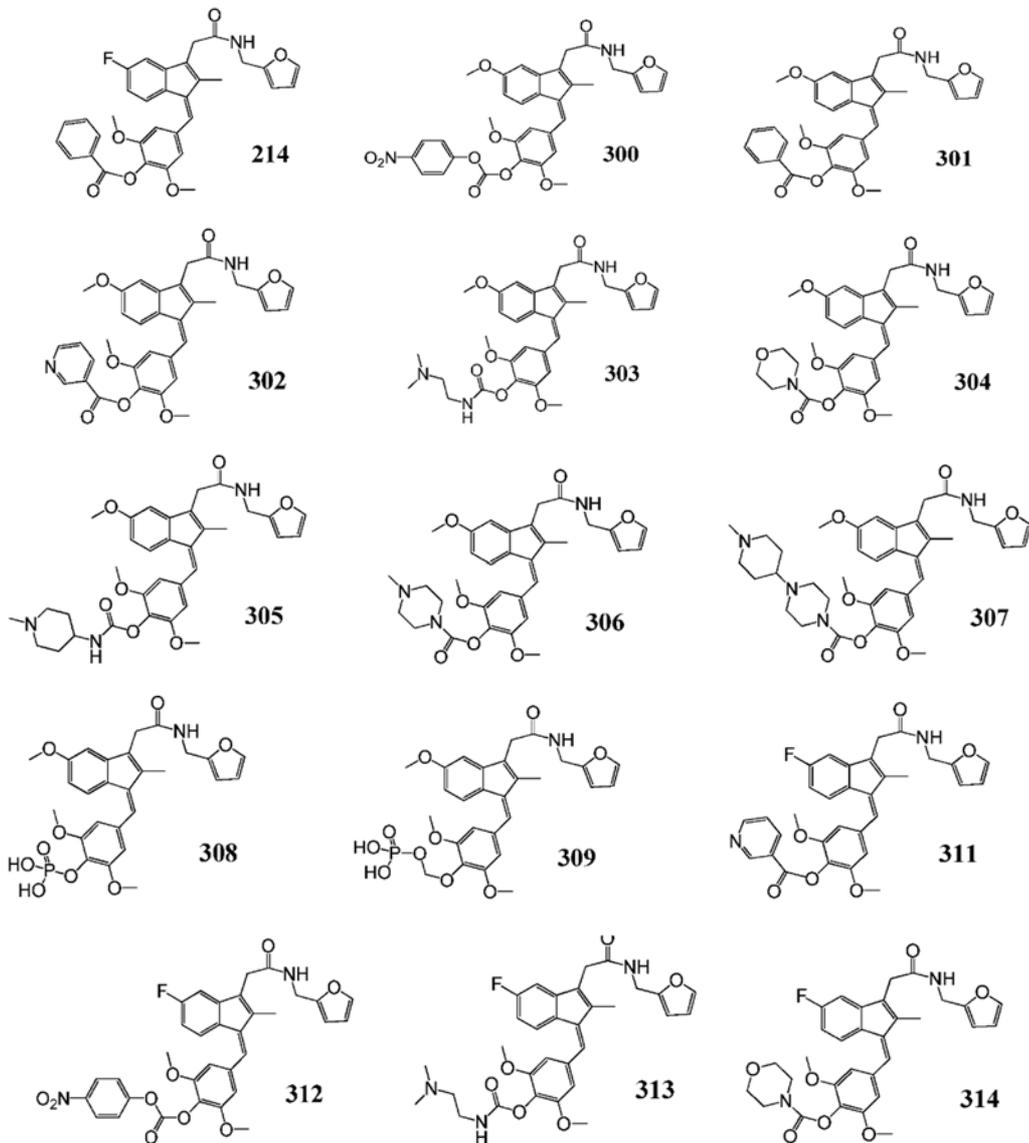
5 4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (353),

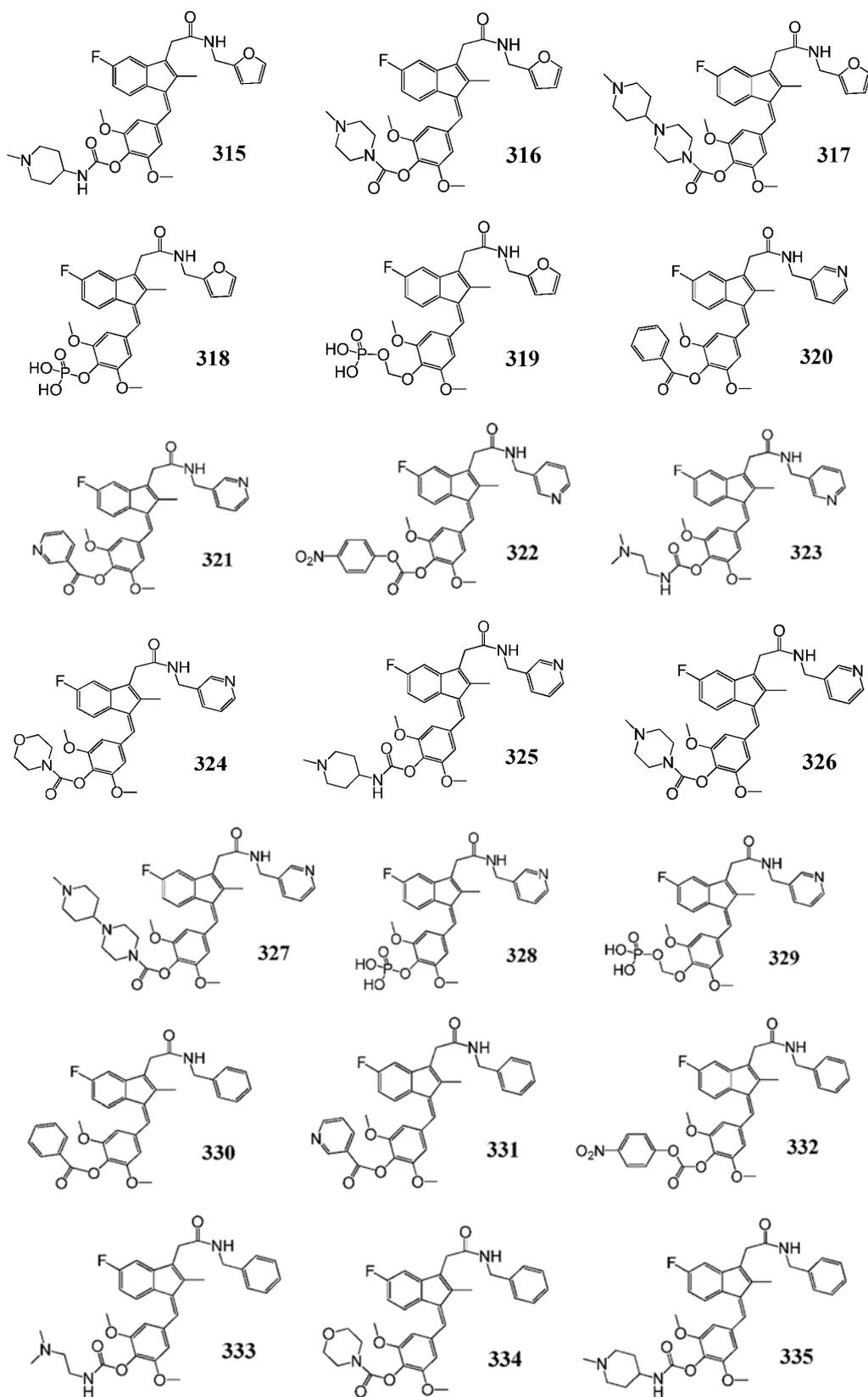
10 (4-Nitrofenil)carbonato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-2-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (354), y

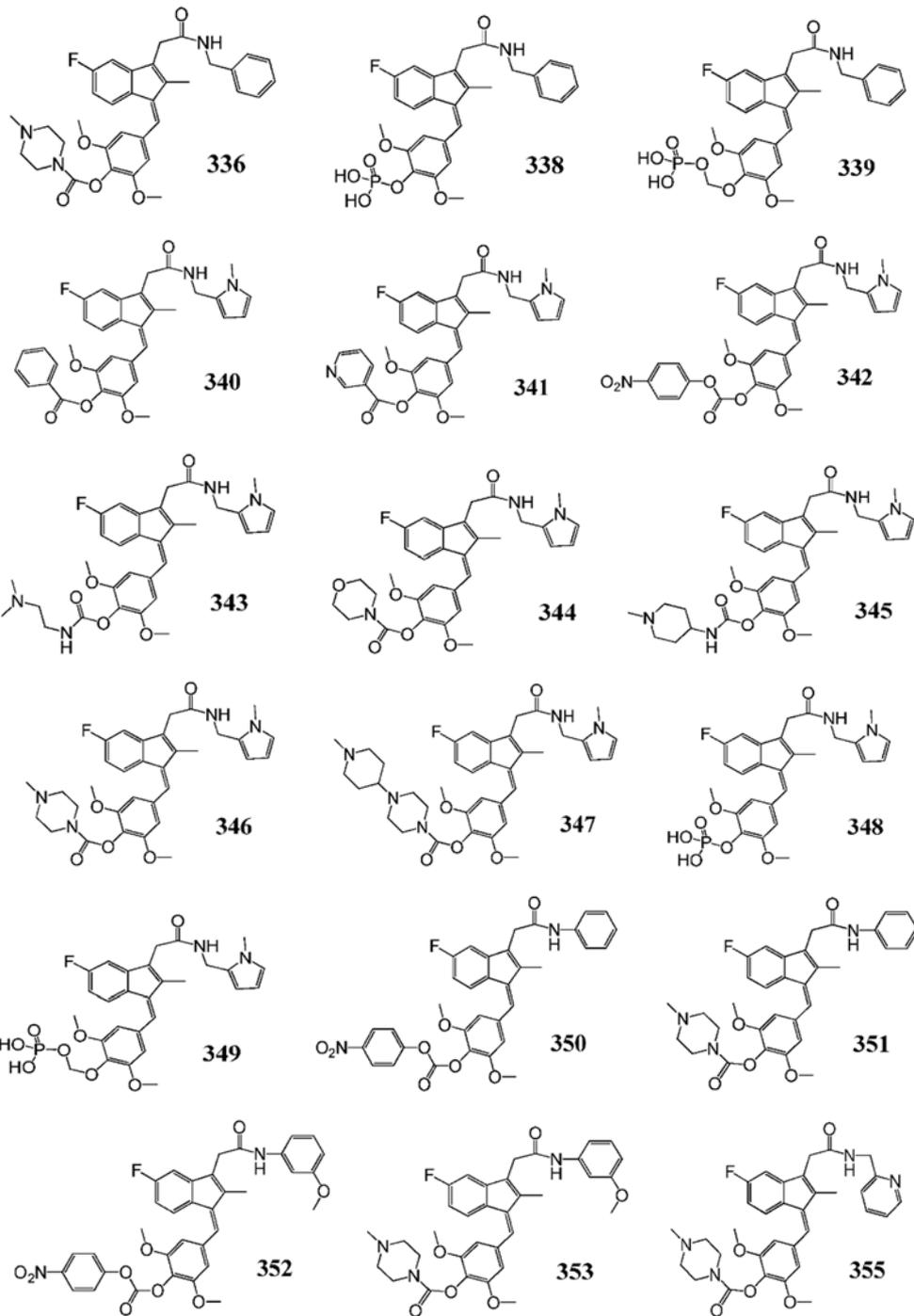
4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-2-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (355),

15 Sus isómeros E, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las fórmulas estructurales de los compuestos anteriores son las siguientes:





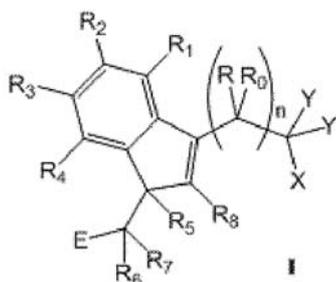


o sus correspondientes isómeros Z o E.

En el presente documento también se describen los siguientes aspectos:

1. Un método para inhibir un proceso biológico mediado por Ras de mamífero humano o no humano, cuyo método comprende administrar *in vivo* o *in vitro* una cantidad inhibitoria de Ras de al menos un compuesto de fórmula I, una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



en el que:

- 5 R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, trifluorometilo, amino, alcoxi y alquilamino, o R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno o azufre, o R y R<sub>0</sub> juntos son un nitrógeno de enlace sencillo o de enlace doble unido a uno o más de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y trifluorometilo;

10 n es 0,1 o 2;

- 15 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi y alquilmercapto;

- 15 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo y alcoxi; o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono;

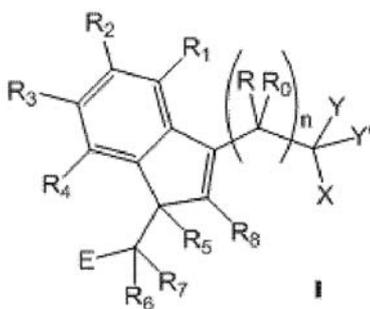
- 20 Y es hidrógeno, alquilo o trifluorometilo, y Y' es hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, amino, alquilamino o alcoxi, o Y y Y' juntos son oxígeno o azufre, o Y y Y' juntos son un nitrógeno de enlace sencillo o enlace doble unido a uno o más de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y trifluorometilo;

- 25 X se selecciona entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto e hidroxilo con la condición de que X no sea hidroxilo cuando Y y Y' juntos son oxígeno en un compuesto de fórmula I en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos son un enlace carbono-carbono, o X es NR'R", en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alqueno, alquino, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilcicloalquilo, arilcicloalqueno, carbocicilo y carbocicloalquilo en los que el carbociclo del carbocicilo y el carbocicloalquilo se seleccionan de anillos carbocíclicos de 7 miembros que no contienen enlace doble, o uno, dos o tres enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 6 miembros que no contienen enlaces dobles, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 5 miembros que no contienen enlaces dobles, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 4 miembros que no contienen enlaces dobles o un enlace doble y anillos carbocíclicos de 3 miembros que no contiene enlace doble, heterocicilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo del heterocicilo y el heterocicloalquilo se seleccionan de anillos heterocíclicos de 7 miembros, anillos heterocíclicos de 6 miembros y anillos heterocíclicos de 5 miembros y el arilo de la estructura del arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilcicloalquilo o arilcicloalqueno o la estructura carbocíclica o heterocíclica pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido; y R" se selecciona entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, alquilcarbonilalquilcarboniloxi, piridilo y COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre hidrógeno, amino, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto y arilo; o R' y R" juntos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente oxígeno y/o azufre, y el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido; y

- 45 E es un anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, de 7 miembros, 6 miembros, 5 miembros, 4 miembros o 3 miembros;

- en el que al menos un compuesto de fórmula I o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra solo o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional distinto de un compuesto o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de fórmula I.

- 50 2. Un método de tratamiento terapéutico o profiláctico a un paciente mamífero humano o no humano con una enfermedad o condición tratable mediante la inhibición de uno o más procesos biológicos mediados por Ras, método que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de al menos un compuesto inhibidor de *ras* de fórmula I, una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



en el que:

5 R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, trifluorometilo, amino, alcoxi y alquilamino, o R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno o azufre, o R y R<sub>0</sub> juntos son un nitrógeno de enlace sencillo o de enlace doble unido a uno o más de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y trifluorometilo;

10 n es 0, 1 o 2;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi y alquilmercapto;

15 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo y alcoxi; o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono;

20 Y es hidrógeno, alquilo o trifluorometilo, y Y' es hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, amino, alquilamino o alcoxi, o Y y Y' juntos son oxígeno o azufre, o Y y Y' juntos son un nitrógeno de enlace sencillo o enlace doble unido a uno o más de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y trifluorometilo;

25 X se selecciona entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto e hidroxilo con la condición de que X no sea hidroxilo cuando Y y Y' juntos son oxígeno en un compuesto de fórmula I en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos son un enlace carbono-carbono, o X es NR'R'', en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenoilo, arilcicloalquilo, arilcicloalquenoilo, carbocicilo y carbocicloalquilo en los que el carbociclo del carbocicilo y el carbocicloalquilo se seleccionan de anillos carbocíclicos de 7 miembros que no contienen enlace doble, o uno, dos o tres enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 6 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 5 miembros que no contienen enlaces dobles, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 4 miembros que no contienen enlaces dobles o un enlace doble y anillos carbocíclicos de 3 miembros que no contiene enlace doble, heterocicilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo del heterocicilo y el heterocicloalquilo se seleccionan de anillos heterocíclicos de 7 miembros, anillos heterocíclicos de 6 miembros y anillos heterocíclicos de 5 miembros y el arilo de la estructura del arilo, arilalquilo, arilalquenoilo, arilcicloalquilo o arilcicloalquenoilo o la estructura carbocíclica o heterocíclica pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido; y R'' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, alquilcarbonilalquilcarboniloxi, piridilo y COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre hidrógeno, amino, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto y arilo; o R' y R'' juntos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente oxígeno y/o azufre, y el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido; y

40 E es un anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, de 7 miembros, 6 miembros, 5 miembros, 4 miembros o 3 miembros;

45 en el que al menos un compuesto de fórmula I o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra solo o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional distinto de un compuesto o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de fórmula I.

50 3. El método del aspecto 1 o 2, en el que E es un anillo carbocíclico o heterocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano, cianoalquilo, nitro, oxo, alcoxi, formiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, hidroxialquilo, aldehído, mercapto, y alquilmercapto, azido, y los grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilsulfinoiloxi, alquilsulfoniloxi, alquilcarboniloxi, carbamato, carbamido, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, sulfonamido, y alquilendioxo que abarca dos posiciones sustituyentes.

4. El método de cualquiera de los aspectos 1-3, en el que:

E es un arilo o heteroarilo sustituido que tiene al menos un sustituyente alquilsulfinilo o alquilsulfonilo en el anillo arilo o heteroarilo, o que tiene al menos un alquilmercapto en el anillo arilo, o que tiene un p-halo en el anillo arilo cuando R' es dialquilaminoalquilo; o,

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos son un enlace carbono-carbono, R'' es hidrógeno y R' es un arilalquilo sustituido, y E es un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, triazinilo, tiofenilo, furanilo, tiazolilo, pirazolilo y pirrolilo, o

n es 1 o 2, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, Y y Y' son hidrógenos o Y y Y' juntos son oxígeno, E es un fenilo sustituido, X es hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, alquilmercapto o NR'R'' en el que R' es hidrógeno, hidroxilo o alquilo, y R'' es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; o

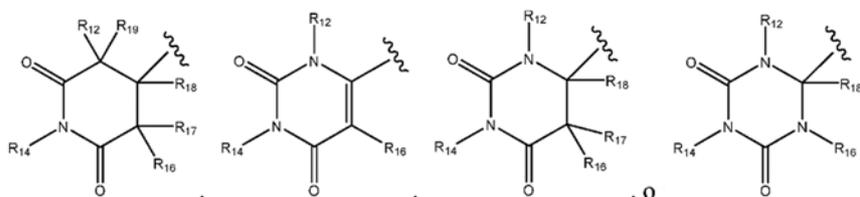
R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un enlace carbono-carbono, E es un arilo o heteroarilo sustituido, X es NR'R'' en el que R' es hidrógeno o hidroxilo y R'' es COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> es alquilo, alcoxi o amino; o

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y alcoxi, o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> forman un enlace carbono-carbono, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es hidrógeno, alcoxi o alquilo, E es fenilo sustituido con al menos dos grupos hidroxilo o al menos dos grupos alcoxi, y Y y Y' juntos son oxígeno, X es alcoxi sustituido o NR'R'', en el que R' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, arilalquilo, fenilo, indanilo, heterociclilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo del heterociclilo y el heterocicloalquilo se seleccionan de piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y N-morfolino, y en los que cualquiera de las estructuras cíclicas de R' pueden estar sustituidas o no sustituidas con uno o más de halo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino y sulfonamido; y R'' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilamino, cianoalquilo, haloalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilcarbonilalquilcarboniloxi y piridinilo.

5. El método de uno cualquiera de los aspectos 1-4, en el que el anillo heterocíclico de 7 miembros de R' se selecciona entre azepanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, azepinilo, oxepinilo, tiepanilo, homopiperazinilo, diazepinilo y tiazepinilo, el anillo heterocíclico de 6 miembros se selecciona entre piperidinilo, oxanilo, tianilo, piridinilo, piranilo, tiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, diazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, trioxanilo, tritiano, triazinilo y tetrazinilo, y el anillo heterocíclico de 5 miembros se selecciona entre pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiafenilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo y tetrazolilo.

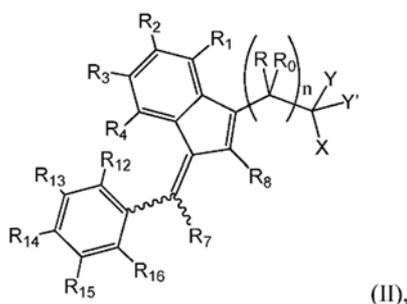
6. El método de uno cualquiera de los aspectos 1-5, en el que E se selecciona entre cicloheptanilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, ciclohexanilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, fenilo, ciclopentanilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclopropanilo, ciclobutanilo, azepanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, azepinilo, oxepinilo, tiepanilo, homopiperazinilo, diazepinilo, tiazepinilo, piperidinilo, oxanilo, tianilo, piridinilo, piranilo, tiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, diazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, trioxanilo, tritiano, triazinilo, tetrazinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiafenilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, y tetrazolilo, cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido.

7. El método del aspecto 6, en el que E es:



en el que R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub> y R<sub>19</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, hidroxialquilo, aldehído, mercapto, alquilmercapto, azido y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfinilo, alquilsulfinilo, alquilsulfiniloxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcocarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo y sulfonamido.

8. El método del aspecto 1 o 2, en el que dicho al menos un compuesto es de la fórmula (II):



en el que:

- 5 R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, trifluorometilo, amino, alcoxi y alquilamino, o R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno o azufre, o R y R<sub>0</sub> juntos son un nitrógeno de enlace sencillo o de enlace doble unido a uno o más de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y trifluorometilo;

n es 0, 1 o 2;

- 10 Y es hidrógeno, alquilo o trifluorometilo, y Y' es hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, amino, alquilamino o alcoxi, o Y y Y' juntos son oxígeno o azufre, o Y y Y' juntos son un nitrógeno de enlace sencillo o enlace doble unido a uno o más de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y trifluorometilo;

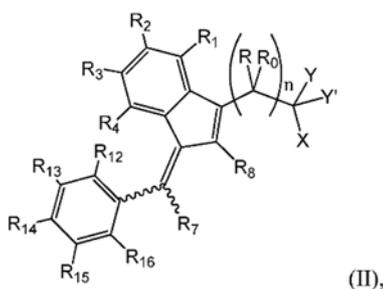
- 15 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi y alquilmercapto;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo y alcoxi;

- 20 R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, formiloxi, alquilcarboniloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, azido, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilsulfinoxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo y sulfonamido, o cualesquiera dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> forman un grupo alquilendioxi;

- X se selecciona entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto e hidroxilo con la condición de que X no sea hidroxilo cuando Y y Y' juntos son oxígeno, o X es NR'R'', en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilcicloalquilo, arilcicloalquenilo, arilo, carbociclilo y carbocicloalquilo, en los que el carbociclo del carbociclilo y el carbocicloalquilo se selecciona entre anillos carbocíclicos de 7 miembros que no contienen enlace doble, o uno, dos o tres enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 6 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 5 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 4 miembros que no contienen enlace doble o un enlace doble y anillos carbocíclicos de 3 miembros que no contienen enlace doble, heterociclilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo del heterociclilo y el heterocicloalquilo se seleccionan entre furanilo y pirrolilo, y el arilo de la estructura arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilcicloalquilo o arilcicloalquenilo o la estructura carbocíclica o heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido; y R'' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, alquilcarbonilalquilcarboniloxi, piridilo y COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre hidrógeno, amino, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto y arilo; o R' y R'' juntos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente oxígeno y/o azufre, y el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido.

9. El método del aspecto 1 o 2, en el que dicho al menos un compuesto es de la fórmula (II):



en el que:

- 5 R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, trifluorometilo, amino, alcoxi y alquilamino, o R y R<sub>0</sub> juntos son azufre, o R y R<sub>0</sub> juntos son un nitrógeno de enlace sencillo o enlace doble unido a uno o más de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y trifluorometilo;

10 n es 0, 1 o 2;

- 10 Y es hidrógeno, alquilo o trifluorometilo, y Y' es hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, amino, alquilamino o alcoxi, o Y y Y' juntos son oxígeno o azufre, o Y y Y' juntos son un nitrógeno de enlace sencillo o enlace doble unido a uno o más de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y trifluorometilo;

- 15 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi y alquilmercapto;

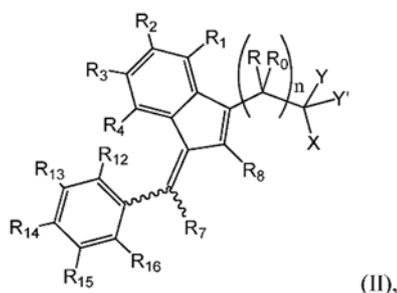
R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo y alcoxi;

- 20 R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, formiloxi, alquilcarboniloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, azido, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilsulfinoxi, alquilsulfonilo, carbamato, carbamido, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo y sulfonamido, o cualesquiera dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> forman un grupo alquilendioxi;

- X se selecciona entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto e hidroxilo con la condición de que X no sea hidroxilo cuando Y y Y' juntos son oxígeno, o X es NR'R'', en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilcicloalquilo, arilcicloalquenilo, arilo, carbociclilo y carbocicloalquilo, en los que el carbociclo del carbociclilo y el carbocicloalquilo, se seleccionan entre anillos carbocíclicos de 7 miembros que no contienen enlace doble, o uno, dos o tres enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 6 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 5 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 4 miembros que no contienen enlace doble o un enlace doble y anillos carbocíclicos de 3 miembros que no contienen enlace doble, heterociclilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo del heterociclilo y el heterocicloalquilo se selecciona entre anillos heterocíclicos de 7 miembros, anillos heterocíclicos de 6 miembros y anillos heterocíclicos de 5 miembros, y el arilo de la estructura arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilcicloalquilo o arilcicloalquenilo o la estructura carbocíclica o heterocíclica opcionalmente pueden estar sustituido con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido; y R'' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, alquilcarbonilalquilcarboniloxi, piridilo y COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre hidrógeno, amino, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto y arilo; o R' y R'' juntos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente oxígeno y/o azufre, y el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido.

10. El método del aspecto 1 o 2, en el que dicho al menos un compuesto es de la fórmula (II):

50



en el que:

- 5 R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, trifluorometilo, amino, alcoxi y alquilamino, o R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno o azufre, o R y R<sub>0</sub> juntos son un nitrógeno de enlace sencillo o de enlace doble unido a uno o más de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y trifluorometilo;

10 n es 0, 1 o 2;

- 10 Y es hidrógeno, alquilo o trifluorometilo, y Y' es hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, amino, alquilamino o alcoxi, o Y y Y' juntos son azufre, o Y y Y' juntos son un nitrógeno de enlace sencillo o enlace doble unido a uno o más de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y trifluorometilo;

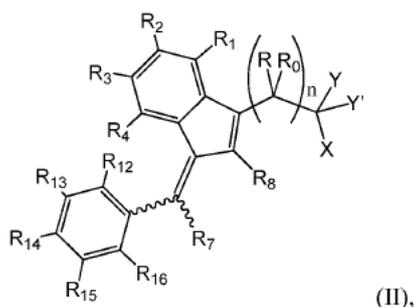
- 15 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi y alquilmercapto;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo y alcoxi;

- 20 R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, formiloxi, alquilcarboniloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, azido, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilsulfinoxilo, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcocarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo y sulfonamido, o cualesquiera dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> forman un grupo alquilendioxi;

- 30 X se selecciona entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto e hidroxilo con la condición de que X no sea hidroxilo cuando Y y Y' juntos son oxígeno, o X es NR'R'', en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alqueno, alquino, alquinoalquilo, polihidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, arilalquilo, arilalqueno, arilcicloalquilo, arilcicloalqueno, arilo, carbociclilo, y carbocicloalquilo, en los que el carbociclo del carbociclilo y el carbocicloalcoxilalquilo, se seleccionan entre anillos carbocíclicos de 7 miembros que no contienen enlace doble, o uno, dos o tres enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 6 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 5 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 4 miembros que no contienen enlace doble o un enlace doble y anillos carbocíclicos de 3 miembros que no contienen enlace doble, heterociclilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo del heterociclilo y el heterocicloalquilo se selecciona entre anillos heterocíclicos de 7 miembros, anillos heterocíclicos de 6 miembros y anillos heterocíclicos de 5 miembros, y el arilo de la estructura arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilcicloalquilo o arilcicloalqueno o la estructura carbocíclica o heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido; y R'' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, alquilcarbonilalquilcarboniloxi, piridilo y COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre hidrógeno, amino, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto y arilo; o R' y R'' juntos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente oxígeno y/o azufre, y el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido.

- 50 11. El método del aspecto 1 o 2, en el que dicho al menos un compuesto es de la fórmula (II):



en el que:

- 5 R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, trifluorometilo, amino, alcoxi y alquilamino, o R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno o azufre, o R y R<sub>0</sub> juntos son un nitrógeno de enlace sencillo o de enlace doble unido a uno o más de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y trifluorometilo;

10 n es 0, 1 o 2;

- 10 Y es hidrógeno, alquilo o trifluorometilo, y Y' es hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, amino, alquilamino o alcoxi, o Y y Y' juntos son oxígeno o azufre, o Y y Y' juntos son un nitrógeno de enlace sencillo o enlace doble unido a uno o más de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y trifluorometilo;

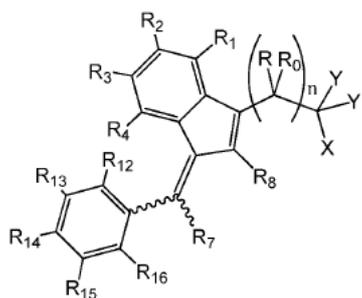
- 15 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi y alquilmercapto;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre trifluorometilo y alcoxi;

- 20 R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, formiloxi, alquilcarboniloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, azido, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilsulfinilo, alquilsulfinilo, carbamato, carbamido, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo y sulfonamido, o cualesquiera dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> forman un grupo alquilendioxi;

- 30 X se selecciona entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto e hidroxilo con la condición de que X no sea hidroxilo cuando Y y Y' juntos son oxígeno, o X es NR'R'', en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilcicloalquilo, arilcicloalquenilo, arilo, carbociclilo y carbocicloalquilo, en los que el carbociclo del carbociclilo y el carbocicloalquilo se selecciona entre anillos carbocíclicos de 7 miembros que no contienen enlace doble, o uno, dos o tres enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 6 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 5 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 4 miembros que no contienen enlace doble o un enlace doble y anillos carbocíclicos de 3 miembros que no contienen enlace doble, heterociclilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo del heterociclilo y el heterocicloalquilo se seleccionan entre anillos heterocíclicos de 7 miembros, anillos heterocíclicos de 6 miembros y anillos heterocíclicos de 5 miembros, y el arilo de la estructura arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilcicloalquilo o arilcicloalquenilo o la estructura carbocíclica o heterocíclica opcionalmente puede estar sustituida con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido; y R'' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, alquilcarbonilalquilcarboniloxi, piridilo y COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre hidrógeno, amino, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto y arilo; o R' y R' y R' y R'' juntos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente oxígeno y/o azufre, y el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido.

- 50 12. El método del aspecto 1 o 2, en el que dicho al menos un compuesto es de la fórmula (II):



(II),

en el que:

- 5 R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, trifluorometilo, amino, alcoxi y alquilamino, o R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno o azufre, o R y R<sub>0</sub> juntos son un nitrógeno de enlace sencillo o de enlace doble unido a uno o más de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y trifluorometilo;

10 n es 0, 1 o 2;

Y es hidrógeno, alquilo o trifluorometilo, e Y' es hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, amino, alquilamino o alcoxi, o

Y y Y' juntos son oxígeno o azufre, o Y y Y' juntos son un nitrógeno de enlace sencillo o enlace doble unido a uno o más de hidrógeno, hidroxilo, alquilo y trifluorometilo;

15 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi y alquilmercapto;

20 R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo y alcoxi;

R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, formiloxi, alquilcarboniloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, azido, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilsulfinoxi, alquilsulfonilo, carbamato, carbamido, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo y sulfonamido, o cualesquiera dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> forman un grupo alquilendioxi;

X se selecciona entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto e hidroxilo con la condición de que X no pueda ser hidroxilo cuando Y y Y' juntos son oxígeno, o X es NR'R'', en el que R' se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alqueno, alquino, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, bencilo, fenilalquilo, indanilo, arilo, fenilo, carbociclilo y carbocicloalquilo, en los que el carbociclo del carbociclilo y el carbocicloalquilo se selecciona entre anillos carbocíclicos de 7 miembros que no contienen enlace doble, o uno, dos o tres enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 6 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 5 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 4 miembros que no contienen enlace doble o un enlace doble y anillos carbocíclicos de 3 miembros que no contienen enlace doble, heterociclilo y heterocicloalquilo, en los que el heterociclo del heterociclilo y el heterocicloalquilo se selecciona entre azepanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, azepinilo, oxepinilo, tiepanilo, homopiperazinilo, diazepinilo, tiazepinilo, oxanilo, tianilo, piranilo, tiopiranilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditanilo, diazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, trioxanilo, tritianilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiafenilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, y tetrazolilo, en los que la estructura carbocíclica o heterocíclica puede opcionalmente estar sustituida con uno o mas de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi, y sulfonamido; R'' se selecciona entre hidrógeno, trifluorometilo, hidroxialquilo y COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, amino, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilmercapto y arilo; o R' y R'' se pueden combinar para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros, saturado o insaturado, heterocíclico que contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente oxígeno y/o azufre, y el heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido.

13. El método del aspecto 1, en el que X es NR'R'' en el que R' se selecciona entre alquilo, trifluorometilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en bencilo, fenilalquilo, indanilo, heterociclilo, y heterocicloalquilo, en el que el heterociclo se selecciona entre furanilo, pirrolilo, tiofenilo e imidazolilo, y la estructura cíclica del heterociclilo y el heterocicloalquilo está opcionalmente

sustituida con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto y carboxamido; R" se selecciona entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, cianoalquilo y dialquilaminoalquilo, o R' y R" juntos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que contiene al menos un nitrógeno y opcionalmente oxígeno.

5 14. El método del aspecto 13, en el que X es NR'R" en el que R' se selecciona entre alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilalquilo, bencilo, heterociclilo y heterocicloalquilo en los que el heterociclo se selecciona entre furanilo, pirrolilo y tiofenilo, y la estructura cíclica del heterociclilo y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino; R" se selecciona entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo o dialquilaminoalquilo, o R' y R" forman juntos un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que contiene al menos un nitrógeno y opcionalmente oxígeno.

15 15. El método del aspecto 14, en el que X es NR'R" en el que R' se selecciona entre dialquilaminoalquilo, arilalquilo, bencilo, heterociclilo, y heterocicloalquilo en los que el heterociclo se selecciona entre furanilo y pirrolilo, y la estructura cíclica puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de halo, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilamino y dialquilamino; y R" se selecciona entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo o dialquilaminoalquilo.

20 16. El método del aspecto 15, en el que X es NR'R" en el que R' es bencilo o un heterociclilo o heterocicloalquilo seleccionado entre 2-furfurilo 2-pirrolil-metilo y (1-metil-1H-pirrol-2-il)metilo; y R" es hidrógeno.

17. El método del aspecto 16, en el que X es NR'R" en el que R' es heterociclilo o heterocicloalquilo seleccionado entre 2-furfurilo, (1H-pirrol-2-il)metilo, y (1-metil-1H-pirrol-2-il)metilo; y R" es hidrógeno.

25 18. El método de uno cualquiera de los aspectos 8-17, en el que R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno e hidroxilo, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre halógeno, alcoxi, alquilo y trifluorometilo; n es 1; R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, formiloxi, alquilcarboniloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, azido, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilsulfinilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbamato, carbamido, y sulfonamido, o cualesquiera dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> forman un grupo alquilendioxi.

35 19. El método del aspecto 18, en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre halógeno, alcoxi, alquilo y trifluorometilo; tres de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, formiloxi, alquilcarboniloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, azido, y grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilsulfinilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbamato, carbamido, y sulfonamido, y uno de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, y alquilmercapto.

40 20. El método del aspecto 19, en el que tres de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, y alquilmercapto, y uno de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo, aldehído, amino y alquilamino, dialquilamino, mercapto, y alquilmercapto; y R<sub>8</sub> es metilo.

45 21. El método del aspecto 8, en el que R<sub>2</sub> es seleccionado entre halógeno, alcoxi y alquilmercapto, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno; y tres de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilamino, alquilaminoalquilo, dialquilamino, y alquilmercapto, y uno de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, y alquilmercapto.

22. El método del aspecto 21, en el que R<sub>2</sub> es seleccionados entre halógeno y alcoxi, y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> are hidrógeno.

23. El método del aspecto 22, en el que R<sub>2</sub> se selecciona entre flúor y metoxi.

24. El método del aspecto 1 o 2, en el que dicho compuesto se selecciona entre:

(Z)-N-(furan-2-il-metil)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetilbenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (001),

60 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-formoxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (002),

(Z)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (003),

(Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-3-il)acetamida (004),

65 (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)acetamida (005),

- (Z)-N-(furan-2-il-metil)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (006),
- 5 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (007),
- (Z)-N-(furan-2-il-metil)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5,6-dimetoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (008),
- (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-3-il-metil)acetamida (009),
- 10 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-2-il-metil)acetamida (010),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-3-il-metil)acetamida (011),
- (Z)-N-(furan-2-il-metil)-2-(1-(4-hidroxi-3-metoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (012),
- 15 (Z)-2-(1-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (013),
- (Z)-2-(1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (014),
- 20 (Z)-N-benzil-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (015),
- (Z)-2-(1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (016),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-((7-hidroxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metilene)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida
- 25 (017),
- (Z)-N-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (018),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)acetamida
- 30 (019),
- (Z)-N-(furan-2-il-metil)-2-(1-(3-hidroxi-4-metoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (020),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-(hidroximetil)-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (021),
- 35 (Z)-N-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (022),
- (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-2-il-metil)acetamida (028),
- 40 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-mesiloxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (029),
- (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-fenilacetamida (034),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-fenilacetamida (035),
- 45 (Z)-2-(1-(4-aminocarbonil-3,5-dimetoxibenciliden)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-3-il)-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)acetamida (065),
- (Z)-2-(1-(3,5-dimetoxi-4-sulfamoilbenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)acetamida (067),
- 50 (Z)-2-(1-(3,5-dimetoxi-4-sulfamoilbenciliden)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-2-il-metil)acetamida (068), y
- (Z)-2-(1-(3,5-dimetoxi-4-ureidobenciliden)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-3-il)-N-((4-metilpiridin-3-il)metil)acetamida (069),
- 55 o su correspondiente isómero Z o E, su profármaco o sal.

25. El método del aspecto 2, en el que la enfermedad o condición tratable mediante la inhibición de uno o más procesos biológicos mediados por Ras es cáncer, neurofibromatosis o síndrome de Costello.

60 26. El método del aspecto 1 o 2, en el que el proceso biológico mediado por Ras se selecciona entre crecimiento, proliferación, supervivencia, metástasis, resistencia a fármacos y resistencia a la radiación de una célula tumoral.

27. El método del aspecto 2, en el que la enfermedad o condición tratable mediante la inhibición de uno o más procesos biológicos mediados por Ras es cáncer.

65 28. El método del aspecto 27, en el que el cáncer se selecciona entre cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer

colorrectal, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer endocrino, cáncer uterino, cáncer de mama, cáncer de sarcoma, cáncer gástrico, cáncer hepático, cáncer esofágico, cáncer del sistema nervioso central, cáncer cerebral, cáncer hepático, cáncer de línea germinal, linfoma y leucemia.

5 29. El método del aspecto 28, en el que el cáncer se selecciona entre cáncer pancreático, cáncer colorrectal y cáncer de pulmón.

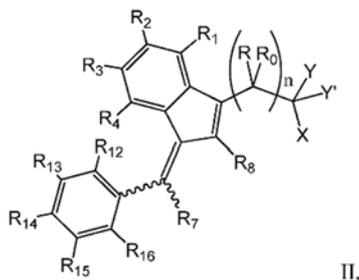
30. El método de uno cualquiera de los aspectos 26-29, en el que el cáncer es resistente a los medicamentos o resistente a la radiación.

10 31. El método de uno cualquiera de los aspectos 2-30, en el que dicho paciente se preselecciona utilizando un ensayo de tejido, sangre o tumor de dicho paciente para un gen *ras* anormal, mutante o hiperactivo o proteína Ras, o un proceso biológico aberrante mediado por Ras.

15 32. El método de uno cualquiera de los aspectos 2-31, en el que dicho tejido, sangre o tumor de dicho paciente contiene un gen *ras* anormal, mutante o hiperactivo o proteína Ras, o un proceso biológico aberrante mediado por Ras.

La presente invención proporciona además los siguientes aspectos particulares:

20 1. Un compuesto inhibidor de Ras, o un profármaco del mismo en el que R<sub>14</sub> es Q-U, de fórmula II, dicho compuesto inhibidor de Ras que tiene un índice de selectividad mayor que uno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



25 en el que:

R y R<sub>0</sub> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilamino y amino; o, R y R<sub>0</sub> juntos son oxígeno con enlace doble;

30 n es 0, 1 o 2;

Y y Y' juntos son oxígeno con enlace doble;

35 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno y R<sub>2</sub> se selecciona entre halógeno y alcoxi;

R<sub>7</sub> es hidrógeno;

R<sub>8</sub> es alquilo;

40 al menos dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son hidrógenos; al menos dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son hidroxilo; o al menos dos de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son alcoxi;

45 R<sub>14</sub> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, amino y dialquilamino; o R<sub>14</sub> es Q-U en el que U se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno, azufre, nitrógeno, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub> y NHCH<sub>2</sub>; y Q se selecciona entre el grupo que consiste en PEG-CO, HCO y aminoácido; o Q y T juntos son un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre fosfonooxi, fosfonoalquilo, formiloxi, alquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, aminocarboniloxialquilo, alquilsulfiniloxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi, ariloxycarboniloxi, heterociclilcarboniloxi, y heterociclilalquilcarboniloxi;

50 X es un alcoxi sustituido o NR'R", en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, arilalquilo, fenilo, indanilo, ciclopropanilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en los que el heterociclo del heterociclilo y el heterociclilalquilo se selecciona entre piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y N-morfolino, y en el que cualquiera de las estructuras cíclicas de R' puede estar no sustituida o sustituida con uno o más de halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino y sulfonamido, y R" se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilamino, cianoalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, alquilcarbonilalquilcarboniloxi y piridinilo;

55

para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un paciente cuyo cáncer se ha determinado que contiene una mutación activadora de Ras de un gen *ras*;

- 5 en el que dicho índice de selectividad es la relación numérica de la concentración de dicho compuesto para provocar una inhibición del crecimiento de una célula *in vitro* del 50%, seleccionada entre COLO 205, Caco-2 y HT-29, que carece de Ras activado con respecto a la concentración de dicho compuesto para provocar la inhibición del crecimiento de una célula *in vitro* del 50%, seleccionada de A549, HCT116 y SW480, que alberga Ras activada;
- 10 en el que el compuesto inhibidor de Ras, o un profármaco del mismo, de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra solo o en combinación con al menos un agente adicional, que no sea un compuesto, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula II, seleccionado entre un agente anticancerígeno y radiación.
- 15 2. El compuesto, profármaco o sal para uso del aspecto particular 1, en el que R<sub>2</sub> se selecciona entre flúor y metoxi.
3. El compuesto o sal para uso del aspecto particular 1, en el que R<sub>14</sub> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, amino y dialquilamino.
- 20 4. El compuesto o sal para uso del aspecto particular 3, en el que R<sub>14</sub> se selecciona entre hidroxilo y amino.
5. El compuesto, profármaco o sal para uso del aspecto particular 1, en el que el heterociclo del heterociclilo y el heterociclilalquilo se selecciona entre piridinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.
- 25 6. El compuesto, profármaco o sal para uso del aspecto particular 1, en el que R' es fenilo o arilalquilo, opcionalmente sustituido en el fenilo o el arilo del arilalquilo por uno o más átomos de halógeno.
7. El compuesto, profármaco o sal para uso de uno cualquiera de los aspectos particulares 1 a 6, en el que dicho índice de selectividad es al menos de diez.
- 30 8. El compuesto, profármaco o sal para uso del aspecto particular 7, en el que dicho índice de selectividad es al menos de cien.
9. El compuesto, o profármaco del mismo, para uso del aspecto particular 1, en el que dicho compuesto se selecciona entre:
- 35 (Z)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il) acetamida (003),
- (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-3-il)acetamida (004),
- 40 (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-3-il-metil)acetamida (009),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-2-il-metil)acetamida (010),
- 45 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-3-il-metil)acetamida (011),
- (Z)-N-bencil-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (015),
- (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-2-il-metil)acetamida (028),
- 50 (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-fenilacetamida (034),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-fenilacetamida (035),
- 55 (Z)-N-bencil-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-metilacetamida (148), y
- (Z)-N-bencil-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-metilacetamida (149),
- o el isómero Z o E correspondiente, o un profármaco del mismo, o la sal del compuesto o profármaco.
- 60 10. El compuesto, profármaco o sal para el uso de cualquiera de los aspectos particulares 1 a 9, en el que el cáncer es metastásico, resistente a fármacos o resistente a la radiación.
11. El compuesto, profármaco o sal para el uso de cualquiera de los aspectos particulares 1 a 9, en el que la cantidad efectiva es menor o igual a aproximadamente 20 mg/kg (compuesto/peso corporal).
- 65

12. El compuesto, profármaco o sal para el uso de cualquiera de los aspectos particulares 1 a 9, en el que la cantidad efectiva es la cantidad requerida para provocar al menos una reducción del 10% en la masa de células cancerosas del cáncer de dicho paciente.
- 5 13. El compuesto, profármaco o sal para uso del aspecto particular 1, en el que la cantidad eficaz inhibidora de Ras es una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 10 14. El profármaco o sal para uso del aspecto particular 1, en el que R<sub>14</sub> es Q-U en el que U se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno, azufre, nitrógeno, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub> y NHCH<sub>2</sub>; y Q se selecciona entre el grupo que consiste en PEG-CO, HCO y aminoácido; o Q y T juntos son un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre fosfonooxi, fosfonoalquiloxi, formiloxi, alquiloxi, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxi alquiloxi, aminocarboniloxi alquiloxi, alquilsulfiniloxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, heterociclicarboniloxi, y heterociclicarboniloxi.
- 15 15. El profármaco para el uso del aspecto particular 1, que se selecciona entre:
- Benzoato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (320),
- 20 Nicotinato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (321),
- (2-(Dimetilamino)etil)carbamato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (323),
- 25 Morfolin-4-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (324),
- (1-Metilpiperidin-4-il)carbamato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (325),
- 30 4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (326),
- 35 4-(1-Metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (327),
- Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (328),
- 40 Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenoximetilo (329),
- Benzoato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (330),
- 45 Nicotinato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (331),
- (2-(Dimetilamino)etil)carbamato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (333),
- 50 Morfolin-4-carboxilato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (334),
- (1-Metilpiperidin-4-il)carbamato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (335),
- 55 4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (336),
- 60 Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (338),
- Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenoximetilo (339),
- 65 4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-(fenilamino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-

dimetoxifenilo (351),

4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (353), y

4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-2-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (355),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con una realización, la enfermedad o condición tratable mediante la inhibición de uno o más procesos biológicos mediados por Ras es cáncer.

De acuerdo con una realización, el proceso biológico mediado por Ras se selecciona entre crecimiento, proliferación, supervivencia, metástasis, resistencia a fármacos y resistencia a la radiación de una célula tumoral.

Ejemplos de cánceres incluyen cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer endocrino, cáncer uterino, cáncer de mama, cáncer de sarcoma, cáncer gástrico, cáncer hepático, cáncer de esófago, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de cerebro, cáncer de hígado, cáncer de línea germinal, linfoma y leucemia, particularmente cáncer de páncreas, cáncer colorrectal y cáncer de pulmón.

En una realización, el cáncer es resistente a los fármacos o resistente a la radiación.

En el presente documento también se describe un método en el que el paciente se preselecciona utilizando un ensayo del tejido, sangre o tumor del paciente para un gen *ras* anormal, mutante o hiperactivo o proteína Ras, o un proceso biológico mediado por Ras aberrante. Así, por ejemplo, el tejido, la sangre o el tumor del paciente contiene un gen *ras* anormal, mutante o hiperactivo o proteína Ras, o un proceso biológico mediado por Ras aberrante.

En una realización preferida, se puede identificar un compuesto inhibidor de Ras a partir de uno o más compuestos de fórmulas I-II mediante un ensayo de inhibición de Ras. Algunos ensayos representativos de la inhibición selectiva de Ras se ilustran en los ejemplos que siguen a continuación. Como se usa en el presente documento, la terminología selectiva "inhibición de Ras" significa inhibición selectiva, preferencial o específica de procesos celulares mediados por Ras aberrante, tales como, por ejemplo, crecimiento celular acelerado o aberrante, proliferación, supervivencia e invasividad, en relación con estos procesos en células o tejidos con procesos mediados por Ras y Ras normal o no aberrante.

Experimentalmente, se puede mostrar la inhibición selectiva de Ras, por ejemplo, determinando la relación (numerador/denominador) de la potencia de un compuesto dado (por ejemplo,  $IC_{50}$ ) para inhibir el crecimiento de células con Ras "normal" o de "tipo silvestre" (numerador) relativo al de las células con Ras mutado y/o activado (denominador). La terminología utilizada en este documento para una relación determinada experimentalmente es "selectividad" o "índice de selectividad", que puede denotarse además mostrando los respectivos tipos de células utilizados para determinar la relación numérica (por ejemplo, HT-29/A549; Caco-2/SW-480; HT-29/SW-480; HT-29/CCT-116). Para un compuesto dado, un valor de "selectividad" o "índice de selectividad" mayor que 1 (uno), preferiblemente mayor que 10 (diez), más preferiblemente mayor que 100 (cien) e incluso más preferiblemente mayor que 1000 (mil) indica que dicho compuesto inhibe selectivamente las funciones celulares hiperactivas de Ras y/o mediadas por Ras, tales como las que pueden impulsar o acelerar el crecimiento, la proliferación, la metástasis, la resistencia a los medicamentos o la radiación de las células cancerosas y similares. Por el contrario, los compuestos con un índice de selectividad menor o igual a uno ( $\leq 1$ ) son, por definición en el presente documento, "no selectivos" con respecto a Ras.

En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describió anteriormente, una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede incluir además al menos un agente terapéutico adicional distinto de un compuesto de fórmula I-II.

En una realización más preferida de la presente invención, el ensayo antes mencionado de inhibición de Ras emplea uno o más pares de líneas celulares isogénicas, en el que ambas líneas comparten el mismo fondo genético excepto que una de las líneas ("línea mutante") contiene uno o más genes *ras* mutados o hiperactivos, proteínas Ras y/o procesos biológicos mediados por Ras aberrante, y la otra línea ("línea normal") carece de dichas mutaciones o funciones aberrantes.

En una realización preferida adicional de la presente invención, el ensayo mencionado anteriormente que emplea líneas celulares isogénicas permite la determinación y el cálculo de un Índice de especificidad inhibitorio de Ras (RISI).

Un enfoque experimental para la determinación de tal RISI puede, por ejemplo, comprender determinar la relación entre producir un efecto específico en la línea normal, tal como, por ejemplo, 50% de inhibición del crecimiento en un período de tiempo específico, dividido por la concentración del mismo compuesto que produce el mismo efecto especificado (por ejemplo, 50% de inhibición del crecimiento en el mismo período de tiempo especificado) en la línea mutante.

Mientras que en el enfoque mencionado anteriormente, los valores de inhibición del crecimiento del 50% pueden obtenerse probando el compuesto contra líneas celulares tanto normales como mutantes a concentraciones múltiples en un intervalo de concentración especificado, por ejemplo 10 nM-10.000 nM, un enfoque alternativo, más simplificado para determinar un valor del RISI podría comprender medir la relación del porcentaje de inhibición del crecimiento en un período de tiempo dado por una concentración única especificada del compuesto, por ejemplo 250 nM, seleccionado entre un intervalo de concentraciones, por ejemplo, dentro de un intervalo de 10 nM-10.000 nM, contra el mutante (numerador) relativo a la línea celular normal (denominador). Este enfoque generalmente puede ser más aplicable al cribado preliminar o a gran escala de grupos de compuestos individuales o mezclas de los mismos para obtener un RISI preliminar o de cribado, mientras que un RISI determinado usando intervalos de concentración para determinar valores de inhibición del crecimiento del 50% puede ser más preciso. Un valor de RISI obtenido para un compuesto dado por cualquiera de los enfoques puede ser menor, igual o mayor que 1 (uno), y un valor de RISI mayor que 1 (uno) indica que dicho compuesto inhibe selectivamente las funciones celulares de Ras o mediadas por Ras.

En una realización altamente preferida descrita en el presente documento, el ensayo empleado de inhibición de Ras permite la identificación de un compuesto de uno o más compuestos de fórmula I o II que tienen un RISI mayor que 1, preferiblemente mayor que 10, más preferiblemente mayor que 100, e incluso más preferiblemente mayor que 1000.

También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de actividad inhibitora de Ras de uno o más compuestos inhibidores de Ras de fórmula I o II, o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, solo o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional. La cantidad terapéuticamente efectiva puede ser la cantidad proporcionada por una cantidad efectiva inhibitora de Ras y/o inhibitora del proceso de la enfermedad, tal como una cantidad efectiva contra el cáncer, de un compuesto de fórmula I o II.

En el presente documento se describe un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de una condición tratable mediante la inhibición de procesos biológicos mediados por Ras que incluyen, por ejemplo, crecimiento, proliferación, supervivencia, invasión y metástasis de células tumorales, así como resistencia a la quimioterapia, otros compuestos terapéuticos dirigidos molecularmente y radiación; y, un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de cánceres que albergan Ras hiperactivo o mutante. Estos métodos comprenden administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de actividad inhibitora de Ras de al menos un compuesto inhibidor de Ras, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula I o II.

Por ejemplo, la enfermedad o condición tratable mediante la inhibición de uno o más procesos biológicos mediados por Ras es cáncer, neurofibromatosis o síndrome de Costello. En una realización, el proceso biológico mediado por Ras se selecciona entre crecimiento, proliferación, supervivencia, metástasis, resistencia a fármacos y resistencia a la radiación de una célula tumoral.

En una realización, el cáncer se selecciona entre cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer endocrino, cáncer uterino, cáncer de mama, cáncer de sarcoma, cáncer gástrico, cáncer hepático, cáncer de esófago, cáncer del sistema nervioso central, cáncer cerebral, cáncer hepático, cáncer de línea germinal, linfoma y leucemia, particularmente cáncer pancreático, cáncer colorrectal y cáncer de pulmón. De acuerdo con una realización, el cáncer es resistente a los fármacos o resistente a la radiación.

Como se describe en el presente documento, el paciente puede preseleccionarse utilizando un ensayo de tejido, sangre o tumor del paciente para un gen *ras* anormal, mutante o hiperactivo o proteína Ras, o un proceso biológico mediado por Ras aberrante.

Como se describe en el presente documento, el tejido, la sangre o el tumor del paciente pueden contener un gen *ras* anormal, mutante o hiperactivo o proteína Ras, o un proceso biológico mediado por Ras aberrante.

Los compuestos en la presente invención también pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, que puede incluir, por ejemplo, la sal de uno o más sustituyentes ácidos (por ejemplo, una sal carboxílica, una sal de ácido sulfónico y similares) y la sal de uno o más sustituyentes básicos (por ejemplo, la sal de una amina y similares). Las sales adecuadas de sustituyentes ácidos incluyen, por ejemplo, sales metálicas (por ejemplo, sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio, sales de zinc y similares) y sales de amonio (por ejemplo, sales de  $\text{NH}_4^+$ , sales de alquilamonio, sales de amonio cuaternario y similares). Las sales adecuadas de sustituyentes básicos incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácido (por ejemplo, sales de hidrocloruro, sales de hidrobromuro, sales de carboxilato (por ejemplo, sales de acetato), sales de sulfato, sales de sulfonato (por ejemplo, sales de mesilato), sales de fosfato, sales de amonio cuaternario, y similares.

Los compuestos empleados en la presente invención también pueden proporcionarse como un profármaco, que es un derivado de fármaco o compuesto precursor de fármaco que típicamente está inactivo o menos activo hasta que se convierte en el cuerpo a través de un proceso metabólico normal tal como, por ejemplo, hidrólisis de una forma de éster o amida del fármaco, al fármaco activo. Se puede seleccionar y usar un profármaco en lugar del fármaco original porque, por ejemplo, en su forma de profármaco es menos tóxico y/o puede tener mejores características de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), y similares, que la forma original. Un profármaco también podría usarse para mejorar la forma selectiva en que el fármaco interactúa con las células o procesos que no son su objetivo. Este enfoque puede emplearse particularmente, por ejemplo, para prevenir o disminuir los efectos adversos, especialmente en tratamientos contra el cáncer, que pueden ser especialmente propensos a tener efectos secundarios graves no deseados e indeseables.

El término "profármaco" denota un derivado de un compuesto, dicho derivado, cuando se administra a animales de sangre caliente, por ejemplo, humanos, se convierte en el compuesto (fármaco). Por ejemplo, la escisión hidrolítica enzimática y/o química de un compuesto derivado de la presente invención se produce de tal manera que se libera la forma probada del fármaco, y la fracción o fracciones que se separan no son tóxicas o se metabolizan para que se produzcan metabolitos no tóxicos. Por ejemplo, un grupo de ácido carboxílico puede esterificarse, por ejemplo, con un grupo metilo o un grupo etilo para producir un éster. Cuando se administra un éster a un sujeto, el éster se escinde, enzimáticamente o no enzimáticamente, de forma reductiva, oxidativa o hidrolítica, para revelar el grupo aniónico. Un grupo aniónico puede esterificarse con fracciones (por ejemplo, ésteres de aciloximetilo) que se escinden para revelar un producto intermedio que posteriormente se descompone para producir el compuesto activo.

Los profármacos pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado con un agente derivatizante adecuado. Por ejemplo, los grupos hidroxilo se pueden convertir en ésteres mediante tratamiento con un ácido carboxílico en presencia de un catalizador. Los ejemplos de fracciones de profármacos de alcohol escindibles incluyen fracciones de ésteres de alquilo sustituidas o no sustituidas, ramificadas o no ramificadas, por ejemplo, ésteres de etilo, ésteres de alquenilo, ésteres de dialquilaminoalquilo, por ejemplo, éster de dimetilaminoetilo, ésteres de acilaminoalquilo, ésteres de aciloxialquilo (por ejemplo, éster de pivaloiloximetilo), ésteres de arilo, por ejemplo, éster de fenilo, ésteres de aril-alquilo, por ejemplo, éster de bencilo, opcionalmente sustituido, por ejemplo, con sustituyentes metilo, halo o metoxi, ésteres de arilo y aril-alquilo, amidas, alquilamidas, di-alquilamidas e hidroxiamidas.

Conociendo las divulgaciones en el presente documento, se apreciará también que un compuesto de la presente invención puede estar en forma de un profármaco, y que dichos profármacos se pueden preparar usando reactivos y transformaciones sintéticas que son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. La efectividad de un profármaco particular puede determinarse usando uno o más métodos analíticos (por ejemplo, farmacocinética, bioensayos, estudios de eficacia *in vivo* y similares) que son bien conocidos por los expertos en la materia.

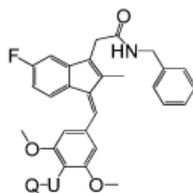
Más específicamente, un profármaco que tiene una fórmula de I o II puede prepararse usando procedimientos químicos de rutina, tales como los ejemplos de procedimientos descritos en el presente documento. Por ejemplo, cualquiera de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R', R" o cualquier sustituyente en E de fórmula I puede ser de la fórmula Q-U-, por ejemplo,



en el que U se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno, azufre, nitrógeno, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub> y NHCH<sub>2</sub>; y Q se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, PEG-CO, HCO, acetilo, aminoácido, ácido benzoico sustituido y ácido fosfórico; o, en el que Q-U- juntos son un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre fosfonooxi, fosfonoalquilo, formiloxi, alquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, aminocarboniloxialquilo, alquilsulfinoxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcocarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, heterociclicarboniloxi y heterociclicarboniloxi.

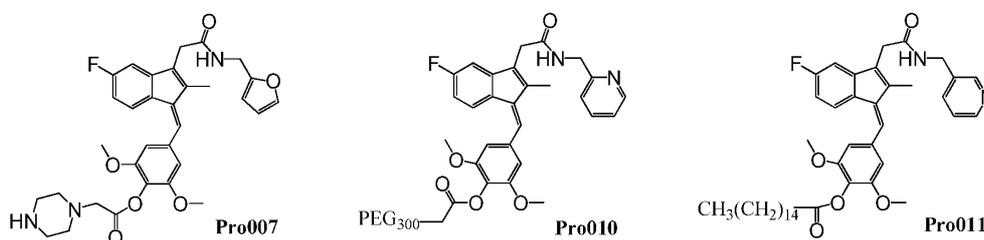
De manera similar, en un compuesto de fórmula II, cualquiera de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R' o R" puede ser de la fórmula Q-U- en el que U está seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno, azufre, nitrógeno, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub> y NHCH<sub>2</sub>; y Q se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, PEG-CO, HCO, acetilo, aminoácido, ácido benzoico sustituido y ácido fosfórico; o, en el que Q-U juntos son un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre fosfonooxi, fosfonoalquilo, formiloxi, alquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, aminocarboniloxialquilo, alquilsulfinoxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcocarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, heterociclicarboniloxi y heterociclicarboniloxi.

Los profármacos adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, aquellos ilustrados a continuación para un compuesto de fórmula II, específicamente como derivados de ejemplos de profármacos del compuesto 015:



en el que U se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en oxígeno, azufre, nitrógeno, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub> y NHCH<sub>2</sub>; y Q se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, PEG-CO, HCO, aceto, aminoácido, ácido benzoico sustituido y ácido fosfórico; o, Q-U juntos se seleccionan, por ejemplo, de fosfonooxi, fosfonooxialquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, aminocarbonilo, aminocarboniloxialquilo, dimetilaminocarbonilo, dimetilaminocarboniloxialquilo, piperidinilcarbonilo, piperidinilcarboniloxialquilo, dipiperidinilcarbonilo, y dipiperidinilcarboniloxialquilo sustituidos o no sustituidos.

A continuación se representan los ejemplos más específicos para los compuestos 007, 010 y 011, respectivamente:



Como se usa en el presente documento, la parte "alquilo" de cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento, por ejemplo, pero sin limitarse a, alquilo, alquilamino, alquilmercapto, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, alquilaminoalquilo, aminoalquilo, arilalquilo, arilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilenilo, arilcicloalquilo, dialquilamino, alquilcarbonilo, dialquilaminoalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, alquilcarbonilalquilcarbonilo, dialquilalquilaminoalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilsulfinoxi, alquilsulfonilo, alquilendioxi, carbocicloalquilo, arilalquilcarbonilalcoxi, heteroarilalquilcarbonilo, fosfonoalquilo, y fenilalquilo, significa un alquilo saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que puede contener de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono, o de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, o, preferiblemente, alquilo inferior, es decir, de 1 a 6 átomos de carbono. A menos que se especifique lo contrario en el presente documento, el término "alquilo" se supone que significa alquilo inferior.

Entre los ejemplos de alquilos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo, octilo, dodecanilo, octadecilo y similares. Los sustituyentes alquilo pueden estar no sustituidos o sustituidos, por ejemplo con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un halógeno, un nitro, un amino, un hidroxilo, un tio, un acilo, un mercapto y un ciano.

El término "alqueno" significa un alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más enlaces dobles. A menos que se especifique lo contrario, el alqueno puede contener de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono, o preferiblemente de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquenos incluyen sustituyentes vinilo, alilo, 1,4-butadieno e isopropeno, y similares.

El término "alquino" significa un alquino de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más enlaces triples. A menos que se especifique lo contrario, los alquinos pueden contener de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono, o preferiblemente, de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquinos incluyen etino, propino (propargilo), butino y similares. Los sustituyentes alqueno, alquino pueden estar no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un halógeno, un nitro, un amino, un hidroxilo, un tio, un acilo, un alquilo y un ciano.

El término "arilo" significa un radical carbocíclico aromático, como se entiende comúnmente en la técnica, e incluye aromáticos monocíclicos y policíclicos tales como, por ejemplo, anillos de fenilo y naftilo. Preferiblemente, el arilo comprende uno o más anillos de seis miembros que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo y similares. Típicamente, el arilo comprende seis o más átomos de carbono en el esqueleto del anillo del mismo (por ejemplo, de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono que forman el anillo). A menos que se especifique lo contrario, "arilo" por sí mismo se refiere a grupos arilo no sustituidos y no cubre grupos arilo sustituidos. El arilo sustituido puede ser un arilo sustituido, por ejemplo, con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un halógeno, un nitro, un amino, un hidroxilo, un tio, un acilo y alquilo y un ciano. Debe observarse que los grupos arilalquilo, bencilo

o heteroarilo no se consideran "arilo" de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con la invención, los términos "carbociclilo" y "carbociclo" se refieren idénticamente, a menos que se especifique lo contrario, a un anillo saturado o insaturado, no sustituido que contiene 3-7 átomos de carbono.

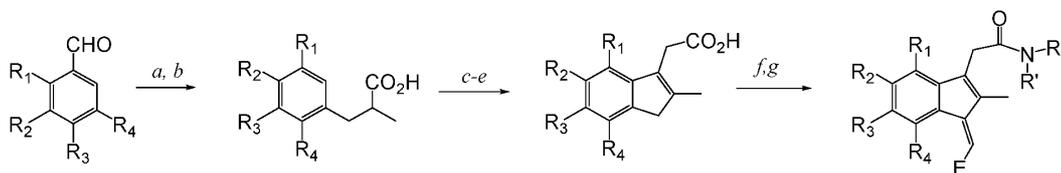
De acuerdo con la invención, el término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático cíclico que tiene de cinco a diez átomos en el anillo de los cuales al menos un átomo es O, S o N, y los átomos restantes son carbono. Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

De acuerdo con la invención, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo estable, saturado, parcialmente insaturado o insaturado monocíclico, bicíclico o espiro que contiene de 3 a 7 miembros en el anillo de átomos de carbono y otros átomos seleccionados entre nitrógeno, azufre, y/o oxígeno. El término "heterociclilo" incluye "grupos heteroarilo". Preferiblemente, un heterociclilo es un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros y contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. El heterociclilo puede estar unido solo o mediante un conector de alquilo (convirtiéndose así en un "heterociclilalquilo" con la estructura original a través de un átomo de carbono o a través de cualquier heteroátomo del heterociclilo que resulte en una estructura estable. Ejemplos de tales anillos heterociclilo son isoxazolilo, tiazolinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolilo, piranilo, piperidilo, oxazolilo y morfolinilo.

Cuando se indica un intervalo del número de átomos en una estructura (por ejemplo, un alquilo, alquilamino, C<sub>1-12</sub>, C<sub>1-8</sub>, C<sub>1-6</sub> o C<sub>1-4</sub> etc.), se contempla específicamente que cualquier subintervalo o número individual de átomos de carbono que caen dentro del intervalo indicado también se puede usar. Por lo tanto, por ejemplo, la mención de un intervalo de 1-8 átomos de carbono (por ejemplo, C<sub>1-C8</sub>), 1-6 átomos de carbono (por ejemplo, C<sub>1-C6</sub>), 1-4 átomos de carbono (por ejemplo, C<sub>1-C4</sub>), 1-3 átomos de carbono (por ejemplo, C<sub>1-C3</sub>), o 2-8 átomos de carbono (por ejemplo, C<sub>2-C8</sub>) como se usa con respecto a cualquier grupo químico (por ejemplo, alquilo, alquilamino, etc.) al que se hace referencia en este documento abarca y describe específicamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y/o 12 átomos de carbono, según corresponda, así como cualquier subintervalo de los mismos (por ejemplo, 1-2 átomos de carbono, 1-3 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono, 1-5 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 1-7 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-9 átomos de carbono, 1-10 átomos de carbono, 1-11 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 2-3 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono, 2-5 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 2-7 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-9 átomos de carbono, 2-10 átomos de carbono, 2-11 átomos de carbono, 2-12 átomos de carbono, 3-4 átomos de carbono, 3-5 átomos de carbono, 3-6 átomos de carbono, 3-7 átomos de carbono, 3-8 átomos de carbono, 3-9 átomos de carbono, 3-10 átomos de carbono, 3-11 átomos de carbono, 3-12 átomos de carbono, 4-5 átomos de carbono, 4-6 átomos de carbono, 4-7 átomos de carbono, 4-8 átomos de carbono, 4-9 átomos de carbono, 4-10 átomos de carbono, 4-11 átomos de carbono, y/o 4-12 átomos de carbono, etc., según corresponda).

A la luz de las descripciones de la presente invención, se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, modificando estructuralmente un compuesto dado o por síntesis directa a partir de bloques de construcción disponibles utilizando transformaciones sintéticas de rutina que son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I puede sintetizarse de acuerdo con el enfoque general representado en el Esquema I:

Esquema I



a. (EtCO)<sub>2</sub>O, (EtCO)<sub>2</sub>Na, reflujo; b. H<sub>2</sub>, Pd-C; c. PPA, 50-80°C; d. NCCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, AcOH, AcONH<sub>4</sub>, tolueno,

Dean-Stark; e. KOH, H<sub>2</sub>O; f. NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, E-CHO; g. (1) CDI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (2) R'R''NH, piridina, calentar

Los métodos detallados para lograr todas las etapas de síntesis representadas en el Esquema I para hacer un derivado indeno sustituido o no sustituido deseado, están ampliamente documentados en la literatura publicada (por ejemplo, véase Sperl, et al., publicación de la solicitud de patente estadounidense N° US 2003/0009033 A1, 9 de enero de 2003; patente de Estados Unidos No. 6.071.934, 6 de junio de 2000; y la publicación internacional No. WO 97/47303, 18 de diciembre de 1997; Whitehead, et al., publicación de la solicitud de patente estadounidense No. US 2003/0176316 A1, 18 de septiembre de 2003; Thompson, et al., patente de Estados Unidos No. 6.538.029 B1, 25 de marzo de 2003; Li, et al., publicación de la solicitud de patente estadounidense No. US 2003/0194750 A1, 16 de octubre, 2003; y Shen, et al., patente de los Estados Unidos No. 3.888, 902, 10 de junio de 1975; Alcalde, et al., Org. Biomol. Chem., 6, 3795-3810 (2008); Magarad Lee, Org Lett., 15, 4288-4291 (2013)). En el esquema I, el bloque de construcción de benzaldehído usado para la etapa a, y/o el bloque de construcción de aldehído (E-CHO) usado para

la etapa f, y/o el bloque de construcción de amina primaria o secundaria (R'R''NH) usado en la etapa g puede estar independientemente sin sustituir, o sustituido con cualquier sustituyente deseado requerido para producir el producto final deseado de fórmula I o II de la presente invención.

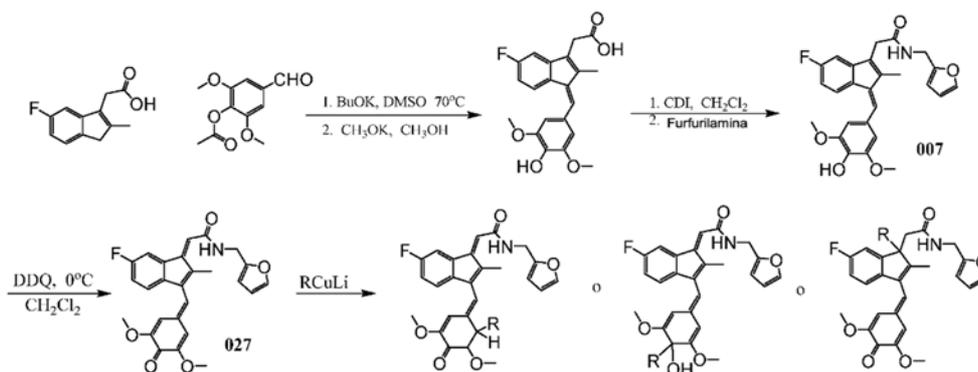
5 Por ejemplo, el bloque de construcción de benzaldehído como se muestra en el Esquema I que tiene los sustituyentes deseados en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se puede adquirir comercialmente y/o se puede preparar de forma rutinaria mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Tales sustituyentes opcionales independientemente en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> en el Esquema I, por ejemplo, incluyen pero no se limitan a hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, formiloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, ciano, cianoalquilo, nitro, azido, y los grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfiniloxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, aminocarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, heterociclicarboniloxi, heterociclicarboniloxi, fosfonooxi, fosfonoalquilo y sulfonamido, o cualesquiera dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman un grupo alquilendioxi.

15 Del mismo modo, el bloque de construcción de aldehído (E-CHO) como se muestra en el Esquema I que tiene cualquier grupo deseado en E puede adquirirse y/o prepararse por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Dichos grupos opcionales en E en el Esquema I, por ejemplo, incluyen pero no se limitan a cualquier anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, de 7 miembros, 6 miembros, 5 miembros, 4 miembros o 3 miembros. Además, los sustituyentes en dicho anillo pueden incluir uno o más de: hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, formiloxi, hidroxialquilo, aldehído, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, ciano, cianoalquilo, nitro, azido, y los grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre alquilsulfiniloxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, aminocarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, heterociclicarboniloxi, heterociclicarboniloxi, fosfonooxi, fosfonoalquilo, y sulfonamido sustituido o, cualesquiera dos sustituyentes juntos pueden comprender un grupo alquilendioxi.

30 Además, el bloque de construcción de amina primaria o secundaria (R'R'' NH) como se muestra en el Esquema I se puede adquirir comercialmente y/o se puede preparar rutinariamente por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los sustituyentes opcionales independientemente en R' y R'' en el esquema I, por ejemplo, incluyen pero no se limitan a hidrógeno, hidroxilo, alquilo, ariloxi, cianoalquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, alquino, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo alquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilcicloalquilo, arilcicloalquenilo, carbocicilo y carbocicloalquilo en los que el carbociclo del carbocicilo y el carbocicloalquilo se seleccionan entre anillos carbocíclicos de 7 miembros que no contienen enlace doble, o uno, dos o tres enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 6 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 5 miembros que no contienen enlace doble, o uno o dos enlaces dobles, anillos carbocíclicos de 4 miembros que no contienen enlace doble o un enlace doble y anillos carbocíclicos de 3 miembros que no contienen enlace doble, heterocicilo y heterociclicarboniloxi, en los que el heterociclo del heterocicilo y el heterociclicarboniloxi se selecciona entre anillos heterocíclicos de 7 miembros, anillos heterocíclicos de 6 miembros y anillos heterocíclicos de 5 miembros, y el arilo de la estructura arilo, arilalquilo, arilalquilenilo, arilcicloalquilo o arilcicloalquenilo o la estructura carbocíclica o heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamido; y R'' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, alquilcarbonilalquilcarboniloxi, piridilo y COR<sub>11</sub> en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre hidrógeno, amino, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilmercapto y arilo; o R' y R'' juntos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un nitrógeno, y opcionalmente oxígeno y/o azufre, y el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquilmercapto, carboxamido, aldehído, ciano, oxo, alquilcarboniloxi y sulfonamida.

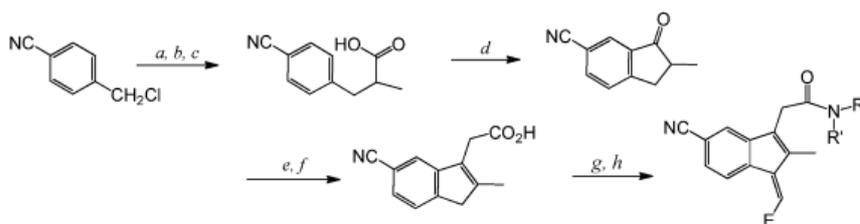
Como un ejemplo más específico, un compuesto particular de fórmula II puede sintetizarse de acuerdo con el enfoque general representado en el Esquema II, que incluye el producto intermedio clave, un ácido indenilacético sustituido:

55 Esquema II



Para ciertos sustituyentes en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> (por ejemplo, en el Esquema II anterior, R<sub>2</sub> es flúor), el material de partida para la preparación del producto intermedio de ácido indenilacético sustituido, puede ser opcionalmente diferente al que se muestra en los Esquemas I y II, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes deseados en el producto intermedio y final, y las condiciones de reacción óptimas buscadas. Por ejemplo, la unión de un grupo ciano en R<sub>2</sub> se puede lograr usando como material de partida un haluro de bencilo sustituido con ciano (por ejemplo, como el adaptado de Shen, et. al., 1975), como se ilustra a continuación en el Esquema III:

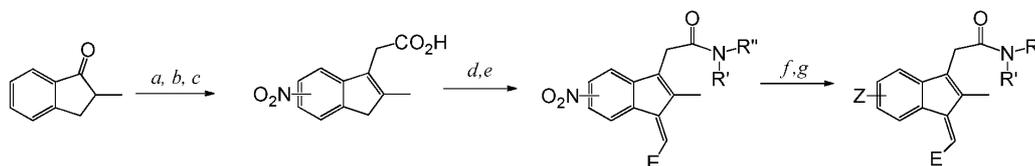
Esquema III



a. CH<sub>3</sub>CH(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, Na, EtOH; b. NaOH, EtOH; c. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ac.; d. PPA, 83-90°C, 2h; e. BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ZN(Hg), I<sub>2</sub>, benceno; f. NaOH, Etanol, calentar g. NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, E-CHO; h. (1) CDI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (2) R'R''NH, piridina, calentar

Se puede introducir una amplia variedad de sustituyentes en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> de un compuesto de fórmula I o II en el curso de la síntesis. Además de los Esquemas I-III descritos anteriormente, el Esquema IV a continuación ilustra otro enfoque para realizar variaciones en los sustituyentes en R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>.

Esquema IV

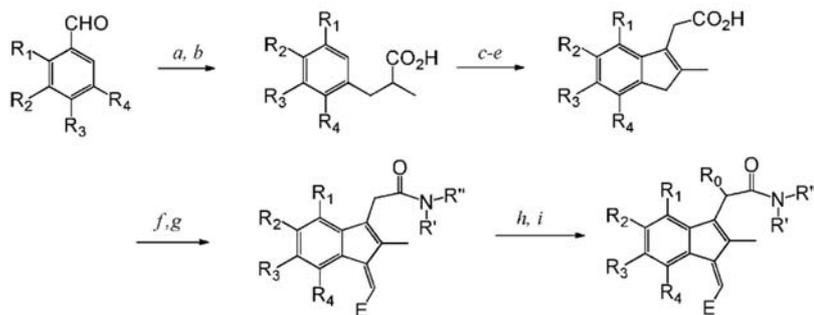


a. KNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 46%; b. NCCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, AcOH, AcONH<sub>4</sub>, tolueno, Dean-Stark; c. (1) KOH, EtOH, H<sub>2</sub>O, (2) HOAc;

d. NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, E-CHO; e. (1) (1) CDI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (2) R'R''NH, piridina, calentar; f. Zn, HOAc; g. procedimiento estándar Z = NR'R'', NHSO<sub>2</sub>R, isocianida, NHCOR, azida, urea, carbamato, halógeno, OH, base de Schiff, etc.

También se pueden hacer grandes variaciones en R y/o R<sub>0</sub> en un compuesto médicamente útil de fórmula I o II de la invención. Por ejemplo, un experto en la materia puede usar o adaptar según sea necesario el enfoque de síntesis general ilustrado por el Esquema V a continuación.

Esquema V

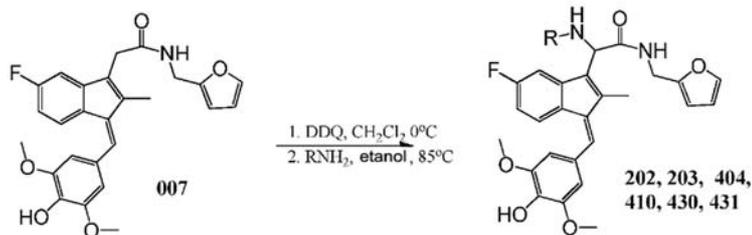


a.  $(\text{EtCO})_2\text{O}$ ,  $\text{EtCO}_2\text{Na}$ , reflujo; b.  $\text{H}_2$ , Pd-C; c. PPA, 50-80°C; d.  $\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , AcOH,  
 5 AcONH<sub>4</sub>, tolueno, Dean-Stark; e. KOH, H<sub>2</sub>O; f.  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , E-CHO; g.

(1) CDI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (2)  $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$ , piridina, calentar; h. DCM, -15°C, DDQ; i.  $\text{R}_0$ ,  $\ominus$  etanol, 85°C.

En un ejemplo más específico ilustrado en el Esquema VI a continuación, un compuesto de los descritos en el presente documento, como el compuesto 007, puede servir como punto de partida para preparar otros derivados médicamente útiles del mismo que tengan varios sustituyentes diferentes en R y/o  $\text{R}_0$ , tales como los compuestos 202, 203, 404, 410, 430 y 431.

Esquema VI



Además, un experto en la técnica puede introducir variaciones en la longitud de los enlazadores de cadena lateral en los compuestos de fórmula I o II adaptando métodos conocidos. Por ejemplo, las adaptaciones de los métodos de Magar y Lee (citado anteriormente) pueden usarse para producir compuestos de fórmula I y II en los que  $n = 0$ .

Todavía se proporcionan ilustraciones más específicas y detalladas que usan estos enfoques sintéticos generales en los Ejemplos particulares que siguen a continuación. Además, un experto en la materia y que conozca las divulgaciones en el presente documento apreciará que cualquiera de los compuestos de fórmula I o II puede modificarse con diferentes sustituyentes, según se desee, en los productos finales, y/o el producto final de una síntesis, por ejemplo una síntesis de acuerdo con los Esquemas I-VI, puede modificarse con diferentes sustituyentes según se desee. La colocación, eliminación y/o interconversión de sustituyentes deseados en precursores, bloques de construcción, productos intermedios o penúltimos compuestos de producto de fórmulas I y II se puede lograr mediante métodos de rutina bien conocidos por los expertos en la técnica, como se describe brevemente a continuación:

Uno o más grupos hidroxilo, por ejemplo, se pueden convertir en el derivado oxo por oxidación directa, lo que se puede lograr utilizando cualquier método conocido, tal como, por ejemplo, una oxidación de Swern, o por reacción con un oxidante metálico, por ejemplo como un óxido de cromo (por ejemplo, trióxido de cromo), un óxido de manganeso (por ejemplo, dióxido de manganeso o permanganato) o similares. Los alcoholes primarios pueden oxidarse a aldehídos, por ejemplo, mediante la oxidación de Swern, o pueden oxidarse a ácidos carboxílicos (por ejemplo,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ), por ejemplo por reacción con un oxidante metálico. De manera similar, los tioles (por ejemplo,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{SH}$  y similares) pueden convertirse en derivados de azufre oxidados (por ejemplo,  $-\text{SO}_2\text{R}$  o similares) por reacción con un oxidante apropiado.

Uno o más grupos hidroxilo pueden convertirse en un éster (por ejemplo,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ), por ejemplo, por reacción con un agente esterificante apropiado tal como, por ejemplo, un anhídrido (por ejemplo,  $(\text{R}(\text{CO}))_2\text{O}$ ) o un cloruro de ácido (por ejemplo,  $\text{R}(\text{CO})\text{Cl}$ ), o similares. Uno o más grupos hidroxilo pueden convertirse en un sulfonato (por ejemplo,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ) por reacción con un agente sulfonante apropiado tal como, por ejemplo, un cloruro de sulfonilo (por ejemplo,  $\text{RSO}_2\text{Cl}$ ) o similares, en los que R es cualquier sustituyente adecuado que incluya, por ejemplo, sustituyentes orgánicos descritos en el presente documento. Los derivados de éster también se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar uno o más sustituyentes de ácido carboxílico (por ejemplo,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ) con un agente alquilante tal como, por ejemplo, un diazoalcano (por ejemplo, diazometano) un yoduro de alquilo o arilo, o similares. Se pueden obtener una

o más amidas por reacción de uno o más ácidos carboxílicos con una amina en condiciones apropiadas de formación de amidas que incluyen, por ejemplo, la activación de un ácido carboxílico (por ejemplo, por conversión a un cloruro de ácido o por reacción con un reactivo carbodiimida) seguido por el acoplamiento de las especies activadas con una amina adecuada.

5 Uno o más grupos hidroxilo pueden convertirse en un halógeno usando un agente halogenante tal como, por ejemplo, una N-halosuccinamida tal como N-yodosuccinamida, N-bromosuccinamida, N-clorosuccinamida, o similares, en presencia de un agente activador adecuado (por ejemplo, una fosfina o similar). Uno o más grupos hidroxilo también pueden convertirse en éter haciendo reaccionar uno o más hidroxilos, por ejemplo, con un agente alquilante en presencia de una base adecuada. Los agentes alquilantes adecuados pueden incluir, por ejemplo, un alquil o aril sulfonato, un haluro de alquilo o arilo, o similares. Uno o más hidroxilos adecuadamente activados, por ejemplo un éster sulfonato, y/o uno o más haluros adecuadamente activados, se pueden convertir en el derivado de ciano, halo o amino correspondiente mediante desplazamiento con un nucleófilo que puede incluir, por ejemplo, un tiol, un ciano, un ion haluro o una amina (por ejemplo,  $H_2NR$ , en el que R es un sustituyente deseado), o similares.

15 Las aminas se pueden obtener mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por hidrólisis de uno o más grupos amida. Las aminas también se pueden obtener haciendo reaccionar uno o más grupos oxo adecuados (por ejemplo, un aldehído o cetona) con una o más aminas adecuadas en las condiciones apropiadas, por ejemplo, condiciones de aminación reductora, o similares. Una o más aminas, a su vez, pueden convertirse en una serie de otros derivados útiles tales como, por ejemplo, amidas, sulfonamidas y similares.

Se pueden introducir ciertas modificaciones químicas de un compuesto de fórmula I o II según se desee para obtener nuevas variantes útiles con propiedades biológicas nuevas o modificadas tales como: potencia y/o selectividad nuevas o mejoradas para inhibir procesos biológicos mediados por Ras, eficacia mejorada contra un proceso de enfermedad tal como, pero sin limitarse a, crecimiento, proliferación, supervivencia, invasión y metástasis de células tumorales, así como resistencia a la quimioterapia, otras terapias dirigidas molecularmente y radiación, así como una mayor biodisponibilidad oral, menos toxicidad en un mamífero huésped particular, farmacocinética y/o distribución en tejidos más ventajosos en un mamífero huésped dado, y similares. Por lo tanto, en el presente documento se describen métodos para obtener nuevos compuestos útiles de fórmula I y II mediante la aplicación de una o más reacciones químicas bien conocidas a un compuesto dado para obtener un derivado en el que, por ejemplo, uno o más grupos hidroxilo fenólicos pueden ser reemplazados por un grupo éster, éster sulfonato o éter; en cambio, uno o más grupos de éter metílico pueden reemplazarse por un grupo hidroxilo fenólico; en cambio, uno o más grupos hidroxilo fenólicos pueden reemplazarse por un sustituyente de hidrocarburo aromático; un sitio de amina secundaria puede ser reemplazado por una amida, sulfonamida, amina terciaria o sal de alquilamonio cuaternario; un sitio de amina terciaria puede ser reemplazado por una amina secundaria; y uno o más sustituyentes de hidrógeno aromático pueden ser reemplazados por un sustituyente halógeno, nitro, amino, hidroxilo, tiol o ciano.

Dependiendo de la cantidad estequiométrica del reactivo particular, un compuesto de fórmula I o II puede sustituirse en una, algunas o todas las posiciones disponibles respectivas. Por ejemplo, cuando dicho compuesto se hace reaccionar con una cierta cantidad de  $CH_3COCl$ , se puede introducir un sustituyente de acetato en una, algunas o todas las posiciones disponibles, que pueden incluir, por ejemplo, posiciones de éter o amino.

Otros ejemplos pueden incluir, pero no se limitan a: (1) conversión a éster, éster sulfonato y sustituyentes éter en una o más posiciones de hidroxilo fenólico en compuestos de fórmula I y II; por ejemplo, para la preparación de ésteres o ésteres de sulfonato, se puede hacer reaccionar un compuesto dado con un haluro de ácido (por ejemplo,  $RCOX$  o  $RSO_2X$ , en el que X es Cl, Br o I, y R es un radical alifático o aromático  $C_1-C_6$ ) en piridina anhidra o trietilamina; alternativamente, el compuesto dado se puede hacer reaccionar con un ácido ( $RCO_2H$  o  $RSO_3H$ ) en el que R es un radical alifático o aromático y dicitlohexilcarbodiimida en trietilamina para preparar el éster o el éster sulfonato; para la preparación de ésteres, el compuesto dado se hace reaccionar con un haluro orgánico (por ejemplo,  $RX$  o  $RCH_2X$ , en el que X es Cl, Br o I, y R es un radical alifático o aromático  $C_1-C_6$ ) en acetona anhidra con carbonato de potasio anhidro; (2) eliminación de un grupo o grupos metil éter para proporcionar una función hidroxilo fenólica y/o conversión de esa fracción en un éster, sulfonato u otro éter en un compuesto o derivado de fórmula I o II: por ejemplo, para escisión hidrolítica de un sustituyente de éter metílico y conversión en una fracción de hidroxilo fenólico, el compuesto dado se hace reaccionar con  $BBr_3$  o  $BX_3 \cdot (CH_3)_2S$  en  $CH_2Cl_2$  (en el que X es F, Cl o Br); el fenol resultante se puede convertir en un éster, éster sulfonato o éter como se describió anteriormente; (3) preparación de derivados de amida o sulfonamida en un sitio de amina en un compuesto de fórmula I o II: por ejemplo, para la preparación de amidas o derivados de sulfonamida, se aplican los mismos procedimientos generales descritos anteriormente en (1); en cualquier caso (procedimiento (1) o (3)), puede ser necesario aplicar una estrategia de protección de grupo funcional apropiada (bloqueo/desbloqueo de grupo o grupos seleccionados); (4) conversión de una función amina secundaria en un compuesto de fórmula I o II en una amina terciaria: por ejemplo, para la preparación de una amina terciaria, el compuesto dado se hace reaccionar con un aldehído, y el producto resultante se reduce con  $NaBH_4$ ; alternativamente, para la preparación de una sal de alquilamonio, el compuesto dado se hace reaccionar con un haluro de alquilo ( $RX$ , en el que X es Cl, Br o I, y R es un radical alifático  $C_1-C_6$ ) en un disolvente aprótico anhidro; (5) conversión de una función amina terciaria en un compuesto de fórmula I o II en una amina secundaria; por ejemplo, para la preparación de una amina secundaria, el compuesto dado se hace reaccionar con bromuro de cianógeno para obtener un derivado de cianamida que luego se trata con  $LiAlH_4$ ; (6) conversión de uno o más grupos hidroxilo fenólicos en un compuesto

5 dado de fórmula I o II en un sustituyente de hidrógeno aromático: por ejemplo, el compuesto dado se convierte (después de la protección adecuada de cualquier sustituyente amina si es necesario) al éster triflato para obtener el correspondiente compuesto desoxi; (7) sustitución de uno o más sustituyentes de hidrógeno en los sistemas arilo en un compuesto de fórmula I o II por grupos halógeno, nitro, amino, hidroxilo, tiol o ciano: por ejemplo, para la preparación de un derivado sustituido con bromo, el compuesto dado se hace reaccionar con Br<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O; para la preparación de otros derivados sustituidos, el compuesto dado se trata con HNO<sub>3</sub>/HOAc para proporcionar un derivado nitrosustituido (-NO<sub>2</sub>); a su vez, el derivado nitro puede reducirse a un derivado amino, y el derivado amino es el punto de origen de la sustitución de cloro, yodo, ciano, tiol e hidroxilo mediante reacciones de sustitución de diazonio conocidas y practicadas. Se proporcionan ilustraciones más detalladas y específicas de los procedimientos de síntesis y derivación que pueden emplearse para acceder a cualquier miembro deseado de la familia de compuestos representados por las fórmulas I y II y sus derivados, en los ejemplos que siguen a continuación.

15 Se apreciará que ciertos compuestos de fórmula I o II pueden tener uno o más carbonos asimétricos y, por lo tanto, tales compuestos son capaces de existir como enantiómeros o diastereómeros. A menos que se especifique lo contrario, la presente invención incluye dichos enantiómeros o diastereómeros, incluidos los racematos de los mismos. Si se desea, pueden sintetizarse los enantiómeros o diastereómeros por separado a partir de materiales de partida quirales apropiados, o los racematos pueden resolverse mediante procedimientos convencionales, que son bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como cromatografía quiral, cristalización fraccionada de diastereómeros o sales diastereoméricas y similares. Ciertos compuestos pueden existir como isómeros geométricos, tales como, por ejemplo, compuestos con sustituyentes con enlace doble con isómeros geométricos Z y E, y la presente invención incluye todos esos isómeros, incluidos ciertos isómeros, por ejemplo los isómeros Z, que son preferidos. Además, ciertos compuestos pueden contener sustituyentes en los que existe una rotación restringida y/u otros isómeros geométricos son posibles. Por ejemplo, ciertos sustituyentes oxima pueden existir en configuraciones sin o anti. La presente invención incluye todas estas configuraciones, incluidos todos los isómeros rotacionales impedidos posibles y otros isómeros geométricos.

20 Un experto en la materia apreciará que la prueba o confirmación de la estructura química de un compuesto proporcionado por o utilizado en la presente invención puede demostrarse usando al menos uno o más métodos convergentes bien conocidos y establecidos. incluyendo, pero no limitado a, por ejemplo: espectroscopía de RMN de protones y/o carbono, espectrometría de masas, cristalografía de rayos X, degradación química y similares.

25 Uno o más compuestos de fórmula I o II o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables pueden incluirse en una composición, por ejemplo, una composición farmacéutica. A ese respecto, se describe en el presente documento una composición que incluye una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o II, que puede estar en forma de sal o profármacos farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una composición descrita en el presente documento incluye preferiblemente una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de al menos un compuesto inhibidor de Ras de fórmula I o II. La cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva puede incluir una cantidad que produce una respuesta terapéutica o profiláctica en un paciente al que se administra un compuesto o composición de la presente invención. Una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva puede incluir, por ejemplo, una cantidad eficaz inhibidora de Ras y/o anticancerígena.

30 La composición descrita en el presente documento puede incluir además una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de al menos un compuesto adicional distinto de un compuesto de fórmula I o II, que puede o no ser otro compuesto inhibidor de Ras, y puede ser un compuesto anticancerígeno. Cuando el compuesto adicional es un compuesto inhibidor de Ras distinto de un compuesto de fórmula I o II, preferiblemente está presente en la composición en una cantidad inhibidora de Ras. Cuando el compuesto adicional es un compuesto anticancerígeno en general, preferiblemente está presente en la composición en una cantidad eficaz contra el cáncer.

35 La composición descrita en el presente documento puede producirse combinando uno o más compuestos de fórmula I o II con un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado, y puede formularse en una preparación adecuada, que puede incluir, por ejemplo, preparaciones en formas sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhaladores y aerosoles, y otras formulaciones conocidas en la técnica para sus respectivas vías de administración. En formas de dosificación farmacéutica, un compuesto de fórmula I o II puede usarse solo o en asociación apropiada, así como en combinación, con otros compuestos farmacológicamente activos, que incluyen otros compuestos, por ejemplo, otros compuestos inhibidores de Ras, como se describe en el presente documento.

40 Se puede utilizar cualquier vehículo adecuado farmacológica o fisiológicamente aceptable. Los siguientes métodos y portadores son meramente ejemplos y de ninguna manera son limitantes. En el caso de preparaciones orales, un compuesto de fórmula I o II puede administrarse solo o en combinación con una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de al menos otro compuesto. El ingrediente o ingredientes activos se pueden combinar, si se desea, con aditivos apropiados para elaborar tabletas, polvos, gránulos, cápsulas o similares.

45 Los aditivos adecuados pueden incluir, por ejemplo, lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata. Los aditivos adecuados también pueden incluir aglutinantes, por ejemplo celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia o gelatinas; desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa de sodio; o

lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. Si se desea, se pueden incluir en la composición otros aditivos tales como, por ejemplo, diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes y/o agentes saborizantes, y similares.

5 Los compuestos inhibidores de Ras utilizados de acuerdo con la presente invención pueden formularse en una preparación para inyección o infusión mediante disolución, suspensión o emulsificación en un disolvente acuoso o no acuoso, tal como aceite vegetal, glicéridos de ácido alifático sintético, ésteres de ácido alifático superior o propilenglicol (si se desea, con aditivos convencionales como agentes isotónicos solubilizantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizadores y conservantes).

10 Los compuestos de fórmulas I y II también se pueden convertir en una formulación en aerosol para administrar por inhalación. Dichas formulaciones de aerosol pueden colocarse en propulsores aceptables a presión tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares.

15 Los compuestos pueden formularse en supositorios mezclados con una variedad de bases tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Las formulaciones de supositorios pueden administrarse por vía rectal, y pueden incluir vehículos tales como manteca de cacao, carbowaxes y polietilenglicoles, que se funden a temperatura corporal pero son sólidos a temperatura ambiente.

20 Se pueden proporcionar formas de dosificación unitarias para administración oral o rectal, tales como jarabes, elixires y suspensiones, en las que cada unidad de dosificación, por ejemplo, cucharadita, tableta o supositorio contiene una cantidad predeterminada de la composición que contiene el compuesto de fórmula I o II. De manera similar, las formas de dosificación unitarias para inyección o administración intravenosa pueden comprender una composición como una solución en agua estéril, solución salina normal u otro vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 El término "forma de dosificación unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de al menos uno o más compuestos de fórmula I o II (solos, o si se desea, con otro agente terapéutico o profiláctico). La dosis unitaria se puede determinar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, calculando la cantidad de ingrediente activo suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones para las formas de dosificación unitarias que se pueden usar de acuerdo con la presente invención dependen del efecto particular que se va a lograr y de la farmacodinámica particular asociada con el compuesto o compuestos en el huésped individual.

35 Los portadores farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, vehículos, adyuvantes, excipientes o diluyentes, son accesibles para los expertos en la técnica y están típicamente disponibles comercialmente. Un experto en la materia puede determinar fácilmente el método de administración apropiado para la formulación exacta de la composición que se usa. Cualquier ajuste necesario en la dosis puede ser realizado fácilmente por un profesional normalmente capacitado para abordar la naturaleza o la gravedad de la condición que se está tratando. Los ajustes en la dosis también se pueden hacer en función de otros factores, tales como, por ejemplo, la salud física general del paciente, la edad sexual, el historial médico anterior y similares.

45 Los compuestos de fórmulas I y II se pueden utilizar en una variedad de aplicaciones terapéuticas y profilácticas (prevención de enfermedades), y también en ciertas aplicaciones no terapéuticas o no profilácticas. Se apreciará que uno o más de estos compuestos se pueden usar, por ejemplo, como control en kits de diagnóstico, bioensayos o similares. Preferiblemente, el método descrito en el presente documento se aplica terapéutica o profilácticamente, por ejemplo, hacia el tratamiento o la prevención del cáncer o hacia el tratamiento o la prevención de una condición (por ejemplo, una condición o enfermedad anormal) tratable mediante la inhibición de procesos biológicos mediados por Ras. Los compuestos de fórmulas I y II pueden administrarse solos, o en combinación con una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de al menos un compuesto adicional distinto de un compuesto de fórmula I o II.

50 Por consiguiente, se describe un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de una condición tratable mediante la inhibición de uno o más procesos biológicos mediados por Ras, método que incluye administrar a un paciente una cantidad inhibidora de Ras de al menos un compuesto inhibidor de Ras de fórmula I o II. Más particularmente, se describe un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de una condición tratable mediante la inhibición de uno o más procesos biológicos mediados por Ras, que incluye administrar una cantidad eficaz inhibidora de Ras de al menos un compuesto de fórmula I o II.

55 Se pueden tratar varias afecciones de acuerdo con el método descrito en el presente documento. Los compuestos de fórmulas I y II y sus composiciones se pueden usar médicamente para regular fenómenos biológicos, que incluyen, pero no se limitan a, procesos modulados por Ras como el crecimiento, proliferación, supervivencia, invasión y metástasis de células tumorales, así como la resistencia a la quimioterapia, otros compuestos terapéuticos dirigidos molecularmente y radiación. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I y II son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones que pueden controlarse mediante la inhibición de las funciones celulares mediadas por Ras. Dichas enfermedades incluyen, por ejemplo, enfermedades en las que está implicado Ras hiperactivo (por ejemplo, incluyendo Ras mutante); tales enfermedades incluyen prominentemente el cáncer, entre otras. Se puede esperar que

los compuestos de fórmula I o II tengan acciones eficaces en pacientes con cáncer, especialmente en pacientes cuyos cánceres tienen procesos patológicos subyacentes hiperactivos, sobreexpresados o mutantes mediados por Ras que son inhibidos por uno o más compuestos de fórmula I o II. Otras enfermedades o afecciones mediadas por Ras aberrante que se espera que sean tratables o prevenibles mediante la administración de cantidades inhibitoras de Ras de los compuestos de fórmula I o II incluyen, por ejemplo, neurofibromatosis y síndrome de Costello. En particular, en el caso del cáncer, los compuestos de fórmula I o II pueden promover una sensibilidad más amplia del cáncer a otros medicamentos y/o radioterapia al inhibir la capacidad de las células cancerosas de desarrollar o expresar resistencia a dichos medicamentos y/o radioterapia haciendo posible el tratamiento quimioterapéutico y/o radioterapéutico efectivo del cáncer.

De acuerdo con una realización del método descrito en el presente documento, se prefiere que se use una cantidad eficaz inhibitora de Ras. A ese respecto, se prefiere que la cantidad inhibitora de Ras sea efectiva para inhibir una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en crecimiento, proliferación, supervivencia, invasión y metástasis de células tumorales, así como resistencia a la quimioterapia, otras terapias dirigidas molecularmente y radiación.

El método descrito en el presente documento incluye además administrar una cantidad eficaz inhibitora de Ras de al menos un compuesto adicional distinto de un compuesto de fórmula I o II. En algunos casos, el método descrito en este documento puede hacerse más efectivo administrando uno o más de otros compuestos inhibidores de Ras, junto con un compuesto de fórmula I o II. Uno o más compuestos inhibidores de Ras de fórmula I, II o III también se pueden administrar conjuntamente en combinación con al menos un agente anticancerígeno que no es un compuesto de fórmula I o II, por ejemplo, para provocar quimioterapia anticancerosa y/o células tumorales resistentes a la radiación para volverse sensibles a la quimioterapia y/o sensibles a la radiación y/o para inhibir de nuevo el desarrollo de resistencia de las células cancerosas al agente anticancerígeno y/o a la resistencia de las células cancerosas al tratamiento de radiación. El agente anticancerígeno mencionado anteriormente se selecciona entre un fármaco anticancerígeno y radiación.

Como se describe en el presente documento, el paciente se preselecciona utilizando un ensayo de tejido, sangre o tumor de dicho paciente para un gen *ras* anormal, mutante o hiperactivo o proteína Ras, o un proceso biológico mediado por Ras aberrante.

De acuerdo con los métodos descritos en este documento, uno o más compuestos de fórmula I o II pueden administrarse por cualquier vía adecuada que incluya, por ejemplo, oral o parenteral, incluyendo intravenosa, subcutánea, intraarterial, intraperitoneal, oftálmica, intramuscular, bucal, rectal, vaginal, intraorbital, intracerebral, intracraneal, intraespinal, intraventricular, intratecal, intracisternal, intracapsular, intrapulmonar, intranasal, transmucosal, transdérmica o por inhalación. Por ejemplo, uno o más compuestos de fórmula I o II pueden administrarse como una solución adecuada para inyección o infusión intravenosa, o pueden administrarse como una tableta, una cápsula o similar, en cualquier otra composición adecuada o formulación como se describe en el presente documento. Por consiguiente, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención. Las formulaciones también se pueden aplicar tópicamente.

La "cantidad eficaz que inhibe" Ras (cuya terminología se usa indistintamente en el presente documento con "cantidad eficaz inhibitora de Ras") tal como se utiliza de acuerdo con una realización de la composición y el método descritos en el presente documento, incluye la dosis necesaria para lograr un "nivel eficaz que inhibe" Ras (cuya terminología se usa indistintamente en el presente documento con "nivel eficaz inhibidor de Ras") del compuesto activo en un paciente individual. La cantidad efectiva inhibitora de Ras puede definirse, por ejemplo, como la cantidad requerida para ser administrada a un paciente individual para lograr en dicho paciente un nivel inhibidor eficaz en sangre o tejido de Ras y/o un nivel inhibidor del objetivo intracelular de un compuesto de fórmula I o II para provocar el tratamiento médico deseado.

A modo de ejemplo y sin la intención de limitar la invención, la dosis del agente o agentes farmacéuticamente activos descritos en el presente documento para métodos de prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno puede ser, en realizaciones, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto a tratar por día, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg, 0,002 mg, 0,005 mg, 0,010 mg, 0,015 mg, 0,020 mg, 0,025 mg, 0,050 mg, 0,075 mg, 0,1 mg, 0,15 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, o 1 mg/kg de peso corporal por día. En ciertas realizaciones, la dosis del agente o agentes farmacéuticamente activos en el presente documento descritos puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del sujeto que se trata por día, por ejemplo, aproximadamente 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 0,020 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg o 1000 mg/kg de peso corporal por día.

Los términos "tratar", "prevenir", "mejorar" e "inhibir", así como las palabras derivadas de los mismos, tal como se usan en el presente documento, no implican necesariamente el 100% o tratamiento, prevención, mejora o inhibición completa. Por el contrario, existen diversos grados de tratamiento, prevención, mejora e inhibición de los cuales un experto en la materia reconoce que tiene un beneficio potencial o efecto terapéutico. A este respecto, los métodos de la invención pueden proporcionar cualquier cantidad de cualquier nivel de tratamiento, prevención, mejora o inhibición del trastorno en un mamífero. Por ejemplo, un trastorno, incluidos sus síntomas o afecciones, puede reducirse, por

ejemplo, en un 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% o 10%. Además, el tratamiento, prevención, mejora o inhibición proporcionada por el método inventivo puede incluir tratamiento, prevención, mejora o inhibición de una o más afecciones o síntomas del trastorno, por ejemplo, cáncer. Además, para los fines del presente documento, "tratamiento", "prevención", "mejora" o "inhibición" pueden abarcar retrasar la aparición del trastorno, o un síntoma o condición del mismo.

Cuando se usa el nivel efectivo como el punto final preferido para la dosificación, la dosis real y el horario pueden variar dependiendo, por ejemplo, de las diferencias entre individuos en farmacocinética, distribución del fármaco, metabolismo y similares. El nivel efectivo también puede variar cuando uno o más compuestos de fórmula I o II se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, uno o más compuestos anticancerígenos adicionales, o una combinación de los mismos. Además, el nivel efectivo puede variar según la enfermedad particular (por ejemplo, cáncer o neurofibromatosis) o el proceso biológico (por ejemplo, crecimiento, proliferación, supervivencia, invasión y metástasis de células tumorales, así como la resistencia a la quimioterapia, otras terapias dirigidas molecularmente y radiación) para los que se desea el tratamiento. De manera similar, el nivel efectivo puede variar dependiendo de si el tratamiento es para terapia o prevención de una enfermedad particular como, por ejemplo, el cáncer.

Se puede esperar que los compuestos de fórmula I y II sean agentes anticancerígenos ampliamente eficaces, que inhibirán o destruirán tumores sólidos humanos, y también cáncer no sólido tal como leucemias y ciertos linfomas. Los tumores sólidos pueden incluir particularmente aquellos tumores en los que las mutaciones del gen *ras* son altamente prevalentes, como el cáncer de páncreas, el cáncer de pulmón y el cáncer de colon, así como diversos otros tumores sólidos como, por ejemplo, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, tumores endocrinos, cáncer uterino, cáncer de mama, sarcomas, cáncer gástrico, cáncer hepático, cáncer de esófago, cáncer del sistema nervioso central (por ejemplo, cerebro), cáncer hepático, cáncer de línea germinal y similares.

En una realización preferida de la presente invención, los pacientes que tienen más probabilidades de tener una respuesta favorable a un compuesto inhibidor de Ras de fórmula II pueden preseleccionarse, antes de dicho tratamiento con dicho compuesto, analizando la sangre, tejidos o tumores de dicho paciente por la presencia de mutaciones del gen *ras* y/o proteínas Ras anormales y/o funciones biológicas mediadas por Ras aberrante, utilizando procedimientos de análisis (incluido el uso de kits de análisis disponibles en el mercado) bien conocidos por los expertos en la materia.

Por consiguiente, en este documento se describe adicionalmente un método para tratar el cáncer terapéutica o profilácticamente, cuyo método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz contra el cáncer de al menos uno o más compuestos inhibidores de Ras de fórmula I o II. La cantidad eficaz contra el cáncer se puede determinar, por ejemplo, determinando una cantidad a administrar eficaz para producir un nivel eficaz en sangre o tejido inhibidor de Ras y/o un "nivel eficaz" inhibidor del objetivo intracelular en el paciente en cuestión. El nivel efectivo puede elegirse, por ejemplo, como ese nivel en sangre y/o tejido (por ejemplo,  $10^{-12}$  -  $10^{-6}$  M de los ejemplos que siguen) efectivo para inhibir la proliferación de células tumorales en un ensayo de detección. De manera similar, el nivel efectivo puede determinarse, por ejemplo, con base en el nivel en sangre, tejido o tumor en un paciente que corresponde a una concentración de un agente terapéutico que inhibe efectivamente el crecimiento de un cáncer humano en cualquier ensayo que sea clínicamente predictivo de la actividad anticancerígena. Además, el nivel efectivo puede determinarse, por ejemplo, con base en una concentración a la que ciertos marcadores de cáncer en la sangre o tejido tumoral de un paciente (por ejemplo, un gen o genes *ras* mutantes o hiperactivos y/o de proteína o proteínas Ras y/o la vía o vías biológicas mediadas por Ras aberrante) son inhibidas por un compuesto particular que inhibe el cáncer. Alternativamente, el nivel efectivo puede determinarse, por ejemplo, con base en una concentración efectiva para frenar o detener el crecimiento del cáncer de un paciente, o hacer que el cáncer de un paciente regrese o desaparezca, o haga que un paciente sea asintomático a un cáncer en particular, o mejore el sentido subjetivo de la condición de un paciente con cáncer. El nivel efectivo contra el cáncer se puede usar para aproximar (por ejemplo, por extrapolación) o incluso para determinar con precisión, el nivel que se requiere clínicamente para lograr un nivel en sangre, tejido, tumor y/o intracelular eficaz para inhibidor Ras para provocar el tratamiento médico deseado. Se apreciará que la determinación de la cantidad terapéuticamente efectiva clínicamente requerida para inhibir eficazmente los procesos mediados por Ras también requiere la consideración de otras variables que pueden influir en el nivel efectivo, como se discute en el presente documento. Cuando se usa una cantidad efectiva fija como criterio de valoración preferido para la dosificación, la dosis real y el programa de dosificación para la administración del fármaco pueden variar para cada paciente dependiendo de factores que incluyen, por ejemplo, diferencias entre individuos en farmacocinética, absorción del fármaco, disposición del fármaco y distribución en el tejido, metabolismo del fármaco, excreción del fármaco, si se usan otros fármacos en combinación u otros factores descritos en el presente documento que influyen en el nivel efectivo.

Un experto en la materia y que conoce y comprende las descripciones de la presente invención puede determinar fácilmente la dosis, el programa o el método apropiados para administrar una formulación particular, con el fin de lograr el nivel efectivo deseado en un paciente individual. Dadas las divulgaciones en el presente documento, un experto en la materia también puede determinar y usar fácilmente un indicador apropiado del nivel efectivo del compuesto o compuestos de fórmula I y II. Por ejemplo, el nivel efectivo puede determinarse por análisis directo (por ejemplo, química analítica) o por análisis indirecto (por ejemplo, con indicadores de química clínica) de muestras apropiadas

de pacientes (por ejemplo, sangre y/o tejidos). El nivel efectivo también se puede determinar, por ejemplo, si el compuesto en cuestión tiene actividad antitumoral, mediante observaciones directas o indirectas, como, por ejemplo, observar la contracción, desaceleración o cese del crecimiento o la propagación de un tumor en un paciente con cáncer. Hay muchas referencias a la técnica que describen los protocolos utilizados en la administración y monitoreo de respuestas a compuestos activos en un paciente que lo necesita. Por ejemplo, los protocolos apropiados para fármacos utilizados en la administración de diferentes tipos de agentes anticancerígenos a pacientes se describen en "Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice" eds. Chabner y Longo, Lippincott, Williams y Wilkins (2011), y sus citas.

El presente método inventivo para el tratamiento terapéutico o profiláctico del cáncer incluye además administrar una cantidad eficaz contra el cáncer de al menos un compuesto adicional distinto de un compuesto de fórmula I o II. Por ejemplo, uno o más compuestos de fórmula I o II pueden administrarse conjuntamente con un agente anticancerígeno, y/o pueden administrarse conjuntamente con radioterapia, en cuyo caso el nivel efectivo es el nivel necesario para inhibir o revertir la capacidad del cáncer para desarrollar resistencia al agente anticancerígeno y/o a la radioterapia, respectivamente.

Los ejemplos de compuestos anticancerígenos incluyen aglutinantes de ADN reversibles, alquiladores de ADN y rompedores de cadenas de ADN. Ejemplos de aglutinantes de ADN reversibles adecuados incluyen clorhidrato de topotecano, irinotecano (CPT11 - Camptosar), rubitecano, exatecano, ácido nalidíxico, TAS-103, etopósido, acridinas (por ejemplo, amsacrina, aminocrina), actinomicinas (por ejemplo, actinomicina D), antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorrubicina), benzofeninasa, XR 11576/MLN 576, benzopiridindoles, mitoxantrona, AQ4, etopósido, tenipósido (epidodofilotoxinas) y agentes de bisintercalación tales como triostina A y equinomicina.

Los ejemplos de alquiladores de ADN adecuados incluyen mostaza de azufre, las mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina), clorambucilo, melfalán, etileniminas (por ejemplo, trietilenmelamina, carboquona, diaziquona), metanosulfonato de metilo, busulfano, CC-1065, duocarmicinas (por ejemplo, duocarmicina A, duocarmicina SA), agentes alquilantes activados metabólicamente tal como nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, (2-cloroetil)nitrosoureas), medicamentos antitumorales de triazina tales como triazenoimidazol (por ejemplo, dacarbazina), mitomicina C, leinamicina y similares.

Los ejemplos de rompedores de cadena de ADN adecuados incluyen doxorubicina y daunorrubicina (que también son aglutinantes de ADN reversibles), otras antraciclinas, bleomicinas, tirapazamina, antibióticos antitumorales de enediina, tales como neocarzinostatina, esperamicinas, caliqueamicinas, dinemicina A, hedarcidina, C-1027, N1999A2, esperamicinas, zinostatina y similares.

Los ejemplos de agentes anticancerígenos incluyen abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, azatioprina, la vacuna BCG, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, sulfato de bleomicina, bortezomib, bromocriptina, busulfán, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, fosfato de cloroquina, cladribina, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, clorhidrato de daunorrubicina, citrato de daunorrubicina liposomal, dexrazoxano, docetaxel, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina liposomal, clorhidrato de epirubicina, fosfato de estramustina sódica, etopósido, estretinato, exemestano, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, floximesterona, flutamida, fulvestrant, gefitinib, clorhidrato de gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, hidroxurea, clorhidrato de idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imitinib, interferón alfa-2a interferón-alfa-2b, clorhidrato trihidrato de irinotecano, letrozol, leucovorina cálcica, acetato de leuprolida, clorhidrato de levamisol, lomustina, inmunoglobulina antitimocítica linfocitaria (equina), clorhidrato de mecloretamina, acetato de medoxiprogesterona, melfalan, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, clorhidrato de mitoxantrona, nilutamida, oxaliplatino, paclitaxel, pegaspargasa, pentostatina, plicamicina, porfímero sódico, clorhidrato de procarbazona, estreptozocina, citrato de tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, propionato de testosterona, tioguanina, tiotepa, clorhidrato de topotecano, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina y vinorelbina.

Las formas adecuadas de radioterapia incluyen, por ejemplo, todas las formas de radioterapia aprobadas para uso comercial en los Estados Unidos, y aquellas formas que serán aprobadas en el futuro, para las cuales la resistencia a la radiación puede ser controlada por un compuesto inhibidor de Ras de fórmula I o II.

De acuerdo con una realización de los compuestos para usar en los métodos de la presente invención, la profilaxis incluye la inhibición como se describe en el presente documento, por ejemplo, inhibición del crecimiento o proliferación de células cancerosas, o inhibición de funciones celulares mediadas por Ras aberrante. La inhibición puede ser, pero no necesariamente, una inhibición del 100% para ser profilácticamente efectiva, y se puede obtener un beneficio clínicamente deseable con menos del 100% de inhibición.

El compuesto o compuestos particulares inhibidores de Ras de fórmula I o II usados de acuerdo con la presente invención pueden seleccionarse en función de la potencia y/o selectividad para inhibir procesos celulares mediados por Ras, según se evalúa mediante ensayos *in vitro* o *in vivo*, y/o basados en otras consideraciones farmacológicas, toxicológicas, farmacéuticas u otras consideraciones pertinentes que son bien conocidas por los expertos en la

materia. Los métodos de rutina para el bioensayo específico, la cuantificación y las comparaciones de inhibidores de la inhibición de Ras y otras actividades biológicas y propiedades de los compuestos de fórmula I y II en diversos tejidos, células, orgánulos y otras preparaciones, así como las pruebas *in vivo* en animales están bien documentados en la literatura (por ejemplo, véase Teicher y Andrews (eds.), *Anticancer Drug Development Guide*, Humana (2004), y varios autores y capítulos en el mismo). En los ejemplos que siguen se proporcionan ilustraciones más específicas de estos y otros detalles pertinentes para la habilitación de la presente invención.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención pero, por supuesto, no deben interpretarse como limitantes de su alcance.

#### Ejemplo de referencia 1

Este ejemplo ilustra la síntesis de un compuesto: (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencilideno)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (007).

(A) ácido p-fluoro- $\alpha$ -metilcinámico: p-fluorobenzaldehído (200 g, 1,61 mol), anhídrido propiónico (315 g, 2,42 mol) y propionato de sodio (155 g, 1,61 mol) en un matraz de tres bocas de 1 L bajo atmósfera de argón se agitó en un baño de aceite a 140 °C durante 36 horas. La solución transparente se enfrió a 100 °C y se vertió en 8 L de agua. El precipitado se recogió y se disolvió añadiendo hidróxido de potasio a 2 L de agua con hielo a pH 12. La solución acuosa se extrajo con éter y los extractos se lavaron con solución de hidróxido de potasio (200 mL x 2). La solución acuosa combinada se acidificó con HCl concentrado. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, etanol y hexano, se secó al aire para producir ácido p-fluoro- $\alpha$ -metilcinámico, que se usó para la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

(B) Ácido p-fluoro- $\alpha$ -metilhidrocínámico: un matraz de hidrogenación catalítica de 2 L que contiene ácido p-fluoro- $\alpha$ -metilcinámico (180 g, 0,987 mol), 5% de Pd/C (1,2g) y 1,2 L de etanol se lavó con argón y se calentó a 65-70 °C. La mezcla se trató con hidrógeno (40 psi) hasta que cesa la absorción de hidrógeno (aproximadamente 30 min). El catalizador se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir ácido p-fluoro- $\alpha$ -metilhidrocínámico como un aceite.

(C) 5-fluoro-2-metilindanona: el ácido polifosfórico (PPA 85%, 650 g) se calentó en un baño de agua a 80 °C durante 1 hora, luego se transfirió a un matraz de 3 bocas de 1 L y equipado con un agitador mecánico, un embudo de goteo y un termómetro. El matraz se calentó en un baño de aceite a 70 °C y se añadió ácido p-fluoro- $\alpha$ -metilhidrocínámico (93,2 g, 0,5 mol) en aproximadamente 5 minutos con agitación. La temperatura se elevó gradualmente a 90 °C y se mantuvo allí durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 2 litros de agua con hielo, la capa acuosa se extrajo con éter y la solución se lavó dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5%, agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego se concentró para producir un aceite lechoso. El aceite se disolvió en 100 mL de cloruro de metileno y 200 mL de hexano, y la solución se cargó en una columna rápida de gel de sílice empacada en seco (800 g de gel de sílice de calidad TLC bien empacada en un embudo con fritas de 2L, vacío), se eluyó con 5% de éter-hexano para producir 5-fluoro-2-metilindanona como un aceite transparente.

(D) Ácido 5-fluoro-2-metilindenil-3-acético: una mezcla de 5-fluoro-2-metilindanona (184 g, 1,12 mol), ácido cianoacético (105 g, 1,23 mol), ácido acético (130 g), y acetato de amonio (34 g) en tolueno seco (aproximadamente 600 mL) se calentó a reflujo durante 48 a 72 horas, y el agua/ácido acético liberados se recogió en una trampa Dean Stark. A la mezcla de reacción enfriada se le añadieron 600 mL de cloruro de metileno, la solución se lavó con agua (200 mL x 3), la capa orgánica se concentró y el residuo se trató con 150 g de hidróxido de potasio en 300 mL de etanol y 200 mL de agua. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche en nitrógeno, el etanol se eliminó al vacío, se añadieron 500 mL de agua, la solución acuosa se lavó bien con éter y luego se hirvió con carbón. El filtrado acuoso se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico al 50% y se extrajo con cloruro de metileno (300 mL x 3). El disolvente se evaporó y el residuo se trató con acetona en un baño sonicador hasta que se formó el precipitado. La mezcla se almacenó en un congelador a -20 °C durante la noche, y el precipitado se recogió por filtración. El procedimiento produjo ácido 5-fluoro-2-metilindenil-3-acético como un sólido incoloro (pf 164-166 °C).

(E) Ácido (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)acético: el ácido 5-fluoro-2-metil-3-indenilacético (0,54 g, 2,62 mmol), 4-acetoxi-3,5-dimetoxibenzaldehído (0,60 g, 2,67 mmol) y butóxido de potasio (0,69 g, 7,7 mmol) en DMSO (6 mL) se agitaron en un sintetizador de microondas a 75 °C bajo argón durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en 50 mL de agua con hielo y se acidificó con ácido clorhídrico 2N. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (25 mL x 2), la capa orgánica combinada se lavó con agua (25 mL x 2) y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice tres veces para producir el compuesto del título (E, 117 mg) como un sólido amarillo/naranja.

(F) (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (007): el ácido (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)acético (120 mg, 0,324 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (100 mg, 0,61 mmol) en 5 mL de cloruro de metileno anhidro se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió furfurilamina (100  $\mu$ L, 1,13 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 2 h, y se inactivó con 1 mL de solución de hidróxido de potasio al 30%, que se diluyó con 25 mL de cloruro de metileno, se neutralizó con 2 mL de ácido acético, se lavó con agua (20 mL x 3), se secó con sulfato de sodio y luego se concentró.

El residuo se purificó con columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/acetona. Se recogió la fracción amarilla principal y después de la concentración, el residuo (120 mg) se almacenó bajo argón en un congelador, y después de 2 semanas se formaron cristales. La mezcla que contenía los cristales se suspendió en 2 mL de éter etílico y 3 mL de hexano, se trató con sonicador durante 1 hora, luego se almacenó en un congelador a -20 °C durante la noche. El precipitado se recogió por filtración, y el compuesto del título (007) se obtuvo como un sólido amarillo (41 mg).

#### Ejemplo de referencia 2

Este ejemplo ilustra la síntesis de otro compuesto: (Z)-2-(5-metoxi-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (006).

(A) ácido p-metoxi- $\alpha$ -metilcinámico: p-metoxibenzaldehído (219 g, 1,61 mol), anhídrido propiónico (315 g, 2,42 mol) y propionato de sodio (155 g, 1,61 mol) en un matraz de tres bocas de 1 L en una atmósfera de argón se agitó en un baño de aceite a 140 °C durante 36 horas. La solución transparente se enfrió a 100 °C, se vertió en 8 litros de agua, y el precipitado se recogió y se disolvió añadiendo hidróxido de potasio a 2 litros de agua con hielo a pH 12. La solución acuosa se extrajo con éter, los extractos se lavaron con solución de hidróxido de potasio (200 mL x 2) y se acidificó la solución acuosa combinada con HCl concentrado. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, etanol y hexano, luego se secó sobre aire para producir ácido p-metoxi- $\alpha$ -metilcinámico (235 g) que se usó para la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

(B) ácido p-metoxi- $\alpha$ -metilhidrocinnámico: se enjuagó un matraz de hidrogenación catalítica de 2 L que contenía ácido p-metoxi- $\alpha$ -metilcinámico (192 g, 1,00 mol), 5% de Pd/C (1,2 g) y 1,2 L de etanol con argón y se calentó a 70 °C. La mezcla se trató con hidrógeno (40 psi) hasta que cesó la absorción de hidrógeno (aproximadamente 30 min). El catalizador se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir ácido p-metoxi- $\alpha$ -metilhidrocinnámico como un aceite.

(C) 5-metoxi-2-metilindanona: el ácido polifosfórico (PPA 85%, 650 g) se calentó en un baño de agua a 60 °C durante 1 hora, y se transfirió a un matraz de 3 bocas de 1 L, equipado con un agitador mecánico, un embudo de goteo y un termómetro. El matraz se calentó a 50 °C en baño de aceite y se añadió ácido p-metoxi- $\alpha$ -metilhidrocinnámico (96 g, 0,50 mol) en aproximadamente 5 minutos con agitación. La temperatura se elevó gradualmente a 70 °C durante aproximadamente 15 min, y la solución se vertió en 2 L de agua con hielo. La capa acuosa se extrajo con éter y la solución se lavó dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5%, agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego se concentró para producir un aceite lechoso. El aceite se disolvió en 100 mL de cloruro de metileno y 200 mL de hexano, y se aplicó a una columna rápida de gel de sílice empacada en seco (800 g de gel de sílice de calidad TLC bien empacada en un embudo con frita de 2L, al vacío), se eluyó con éter-éter de petróleo al 5% para producir 6-metoxi-2-metilindanona como un aceite transparente.

(D) Ácido 5-metoxi-2-metilindenil-3-acético: una mezcla de 6-metoxi-2-metilindanona (197 g, 1,12 mol), ácido cianoacético (105 g, 1,23 mol), ácido acético (130 g) y acetato de amonio (34 g) en tolueno seco (aproximadamente 600 mL) se calentó a reflujo durante 48 a 72 horas, hasta que cesó el agua liberada recogida en una trampa Dean Stark. A la mezcla de reacción de tolueno enfriada se añadieron 600 mL de cloruro de metileno. La solución se lavó con agua (200 mL x 3), la capa orgánica se concentró y el residuo se trató con 150 g de hidróxido de potasio en 300 mL de etanol y 200 mL de agua. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche en nitrógeno, el etanol se eliminó al vacío, se añadieron 500 mL de agua, la solución acuosa se lavó bien con éter y luego se hirvió con carbón. El filtrado acuoso se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico al 50% y se extrajo con cloruro de metileno (300 mL x 3), el disolvente se evaporó y el residuo se trató con acetona en un baño sonicador hasta que se formó el precipitado. La mezcla se almacenó en un congelador a -20 °C durante la noche, y el precipitado se recogió por filtración. El procedimiento produjo ácido 5-metoxi-2-metilindenil-3-acético como un sólido incoloro (pf 164-166 °C).

(E) Ácido (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)acético: el ácido 5-metoxi-2-metil-3-indenilacético (0,50 g, 2,29 mmol), 4-acetoxi-3,5-dimetoxibenzaldehído (0,60 g, 2,67 mmol) y butóxido de potasio (1,0 g, 8,9 mmol) en DMSO anhidro (5 mL) y piridina (10 mL) se agitaron a 95 °C bajo argón durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 65 °C. Se añadió 1,0 mL de metanol y se agitó durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla se vertió en 50 mL de agua con hielo, se acidificó con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con cloruro de metileno (25 mL x 2), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (25 mL x 2) y se concentró. El residuo se purificó dos veces en una columna de gel de sílice, la primera se eluyó con cloruro de metileno/metanol, seguido de lavado con hexano, acetona/ácido acético, para producir el compuesto del título (E, 152 mg) como un sólido amarillo/naranja.

(F) (Z)-2-(5-metoxi-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (006): Se agitó, ácido (Z)-2-(5-metoxi-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)acético (123 mg, 0,324 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (100 mg, 0,61 mmol) en 5 mL de cloruro de metileno anhidro durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió furfurilamina (100  $\mu$ L, 1,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h, luego se inactivó con 1 mL de solución de hidróxido de potasio al 30%. La solución se diluyó con 25 mL de cloruro de metileno, se neutralizó con 2 mL de ácido acético, se lavó con agua (20 mL x 3), se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice, se eluyó con hexano/acetona, y se recogió la fracción amarilla principal. Después de concentrar, el residuo se almacenó en un congelador bajo argón hasta que se formó una semilla de cristal (~2 semanas). La mezcla se suspendió en 2 mL de éter etílico y 3 mL de hexano, se trató con sonicador durante 1 hora,

luego se almacenó en un congelador a -20 °C durante la noche. El precipitado se recogió por filtración. El compuesto del título (006) se obtuvo como un sólido amarillo (36 mg).

#### Ejemplo 3

5 Este ejemplo ilustra la síntesis de otro compuesto empleado en una realización de la invención: (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-3-il)acetamida (004).

10 (F) Se agitó ácido (Z)-2-(5-metoxi-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)acético (123 mg, 0,324 mmol) (véase (E) en el Ejemplo 2 anterior), 1,1'-carbonyldiimidazol (100 mg, 0,61 mmol) en 5 mL de cloruro de metileno anhidro durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 3-aminopiridina (100 mg, 1,04 mmol) en 4 mL de piridina, se agitó durante 2 horas a 50 °C y se inactivó con anhídrido acético (0,5 mL) para eliminar el exceso de amina. Después de 30 minutos, se agregaron 3 mL de solución de hidróxido de potasio al 30% y la solución se diluyó con 25 mL de cloruro de metileno, se neutralizó con 2 mL de ácido acético, se lavó con agua (20 mL x 3), se secó con sulfato de sodio, luego se concentró. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con hexano/acetona. La fracción amarilla principal se recogió y se recrystalizó en cloruro de metileno y hexano para producir el compuesto del título (004) como un sólido amarillo (89 mg).

#### Ejemplo de referencia 4

20 Este ejemplo ilustra la síntesis de un compuesto adicional: (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)acetamida (019).

25 Se agitó ácido (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)acético (120 mg, 0,324 mmol) (véase (E) en el Ejemplo 1 anterior), y 1,1'-carbonyldiimidazol (100 mg, 0,61 mmol) en 5 mL de cloruro de metileno anhidro durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregaron (1-metil-1H-pirrol-2-il)metanamina (110 µL, 1,0 mmol) y 0,5 mL de piridina. La mezcla se agitó durante 2 h, se inactivó con 1 mL de solución de hidróxido de potasio al 30%, se diluyó con 25 mL de cloruro de metileno, se neutralizó con 2 mL de ácido acético, se lavó con agua (20 mL x 3) y se secó con sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó con columna de gel de sílice eluida con hexano/acetona. Se recogió la fracción amarilla principal, y después de la concentración el residuo se trató con acetona/hexano, se sometió a ultrasonido durante 1 h, luego se almacenó en un congelador de -20 °C durante 2 h. El precipitado se recogió por filtración, y el compuesto del título (019) se obtuvo como un sólido amarillo (75 mg).

#### Ejemplo 5

35 Este ejemplo ilustra la síntesis de varios otros ejemplos de compuestos de fórmula I. Cuando se usa el mismo enfoque sintético (por ejemplo, en el Esquema I) como se ilustra en los Ejemplos 1-3, excepto en la etapa de formación de acetamida (F) usando el derivado de ácido acético precursor apropiado con el que reaccionó en lugar de la amina usada en el Ejemplo 3 se usa una de las siguientes aminas para producir las amidas correspondientes (designadas entre paréntesis): furfurilamina (001, 008, 012, 013, 014, 016, 017, 020, 021); N,N-dimetilaminoetilamina (003); 3-aminometilpiridina (009); 2-aminometilpiridina (010); bencilamina (015); (1H-pirrol-2-il)metanamina (018, 022); (1-metil-1H-pirrol-2-il)metanamina (019).

#### Ejemplo de referencia 6

45 Este ejemplo ilustra la síntesis del compuesto (029): (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-mesiloxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (029).

50 Se agitaron (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (007) (139 mg, 0,31 mmol), anhídrido metanosulfónico (80 mg, 0,46 mmol) en 3 mL de piridina anhidra a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se diluyó con 20 mL de cloruro de metileno, la solución orgánica se lavó con 10 mL de agua tres veces y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluida con hexano/acetona. Se recogió la fracción amarilla principal y se recrystalizó en diclorometano y hexano para producir el compuesto del título (029) como un sólido amarillo (78 mg).

#### Ejemplo de referencia 7

60 Este ejemplo ilustra la síntesis de un ejemplo de profármaco de un compuesto de fórmula I, específicamente (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-formoxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (002, que es un profármaco de 007).

65 En un matraz de fondo redondo sellado de 25 mL, se disolvió (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(furan-2-il-metil)acetamida (007) (90 mg, 0,2 mmol) en 4 mL de piridina. Se añadió anhídrido acético (0,2 mL). La solución se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con etanol, se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluida con hexano/acetona. La fracción amarilla principal se

recogió y se recrystalizó en acetona/hexano para producir el compuesto del título (002) como un sólido amarillo.

Ejemplo 8

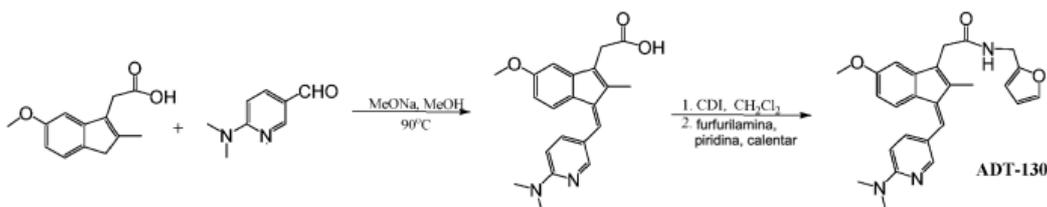
5 Este ejemplo ilustra la síntesis del compuesto 035: (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-fenilacetamida, que se emplea en una realización de la invención.

10 Se agitaron el ácido (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)acético (120 mg, 0,324 mmol) y 1,1'-carbodiimidazol (100 mg, 0,61 mmol) en 5 mL de cloruro de metileno anhidro durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadieron anilina (93 mg, 1,0 mmol) y 0,5 mL de piridina. La mezcla se agitó a 45°C durante 2 h, se inactivó con 1 mL de solución de hidróxido de potasio al 30%, se diluyó con 25 mL de cloruro de metileno, se acidificó con ácido acético, se lavó con agua (20 mL x 3) y se secó con sulfato de sodio, y la capa orgánica se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluido con hexano/acetona, la fracción amarilla principal se recogió, se concentró y el residuo se recrystalizó en acetona/éter etílico para producir el compuesto del título (035) como un sólido amarillo (45 mg).

Ejemplo 9

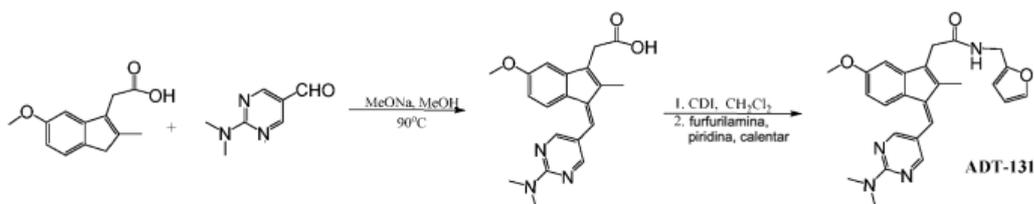
20 Este ejemplo muestra esquemas de síntesis típicos para compuestos ilustrativos adicionales de fórmula I y II para reforzar aún más que las variaciones extensas en las estructuras en E, R', R'' y en el núcleo de indeno se pueden lograr fácilmente usando métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Los esquemas de síntesis a continuación comienzan con el compuesto intermedio clave, el ácido indenilacético sustituido o no sustituido deseado, cuya síntesis se ilustra en detalle en los ejemplos anteriores de la presente invención.

25 Síntesis del compuesto 130:



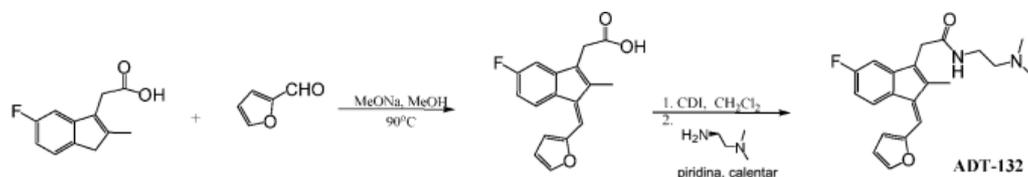
30

Síntesis del compuesto 131:



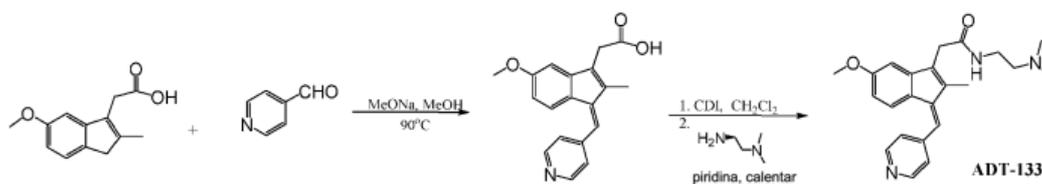
Síntesis del compuesto 132:

35

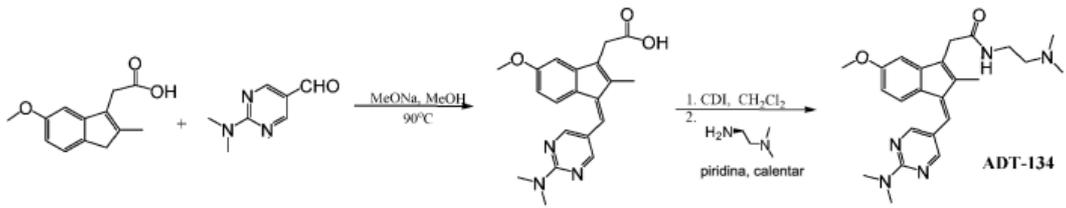


Síntesis del compuesto 133:

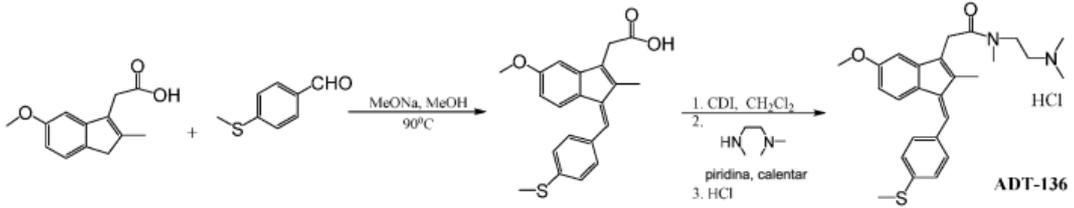
40



Síntesis del compuesto 134:

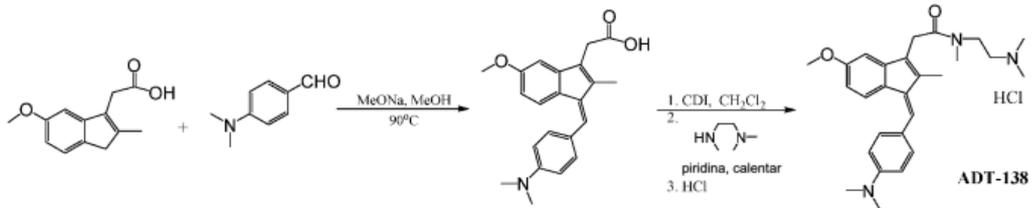


Síntesis del compuesto 136:



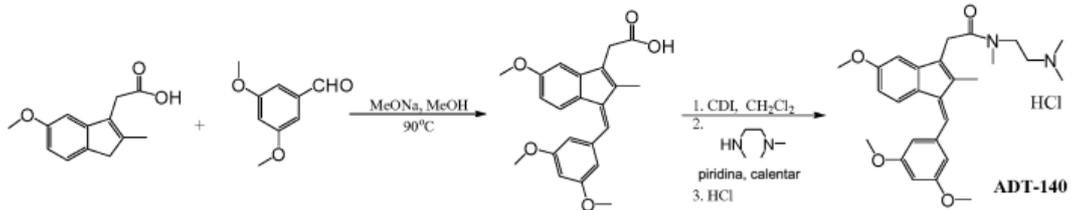
5

Síntesis del compuesto 138:



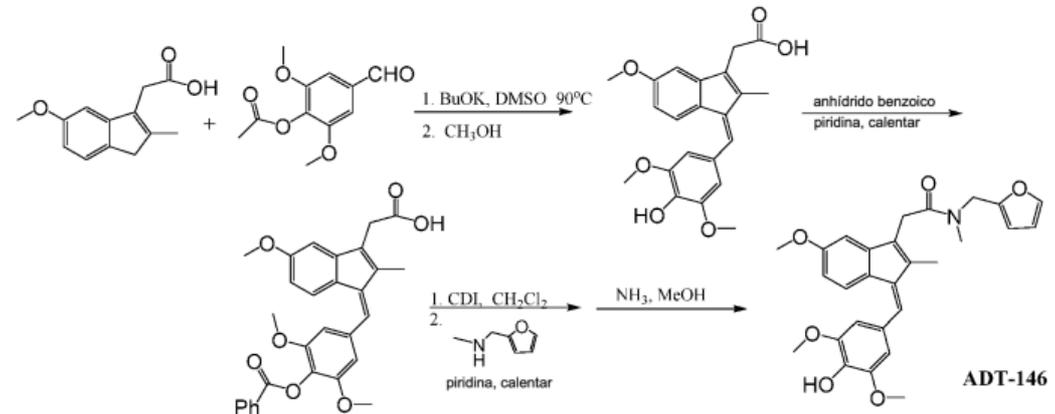
10

Síntesis del compuesto 140:



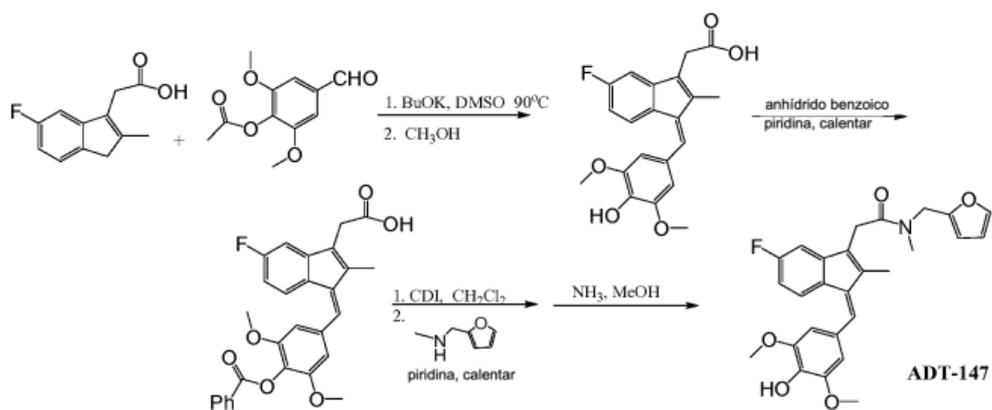
15

Síntesis del compuesto 146:

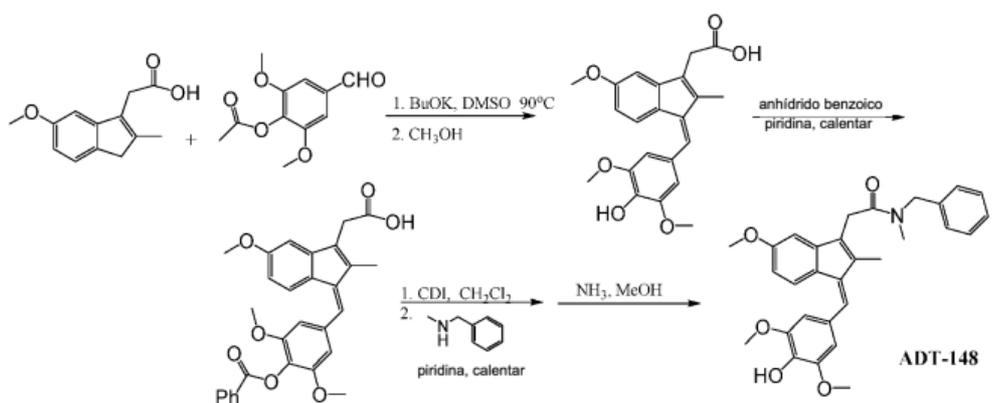


Síntesis del compuesto 147:

20

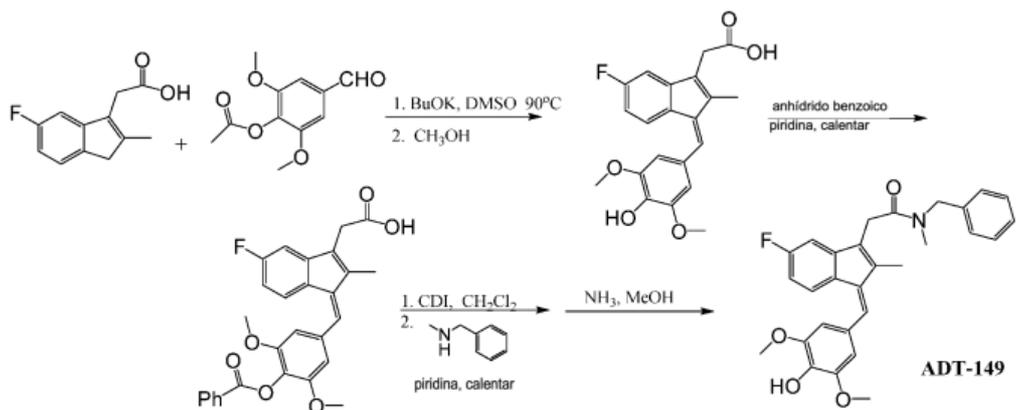


Síntesis del compuesto 148:



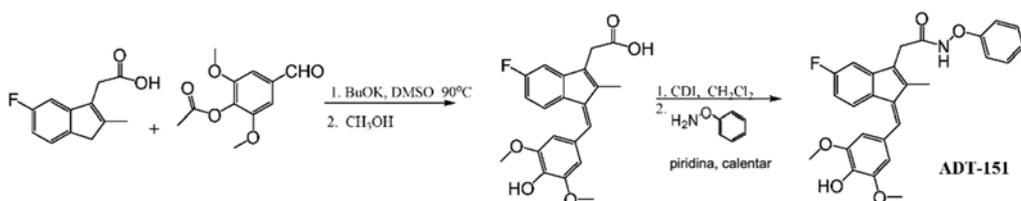
5

Síntesis del compuesto 149:



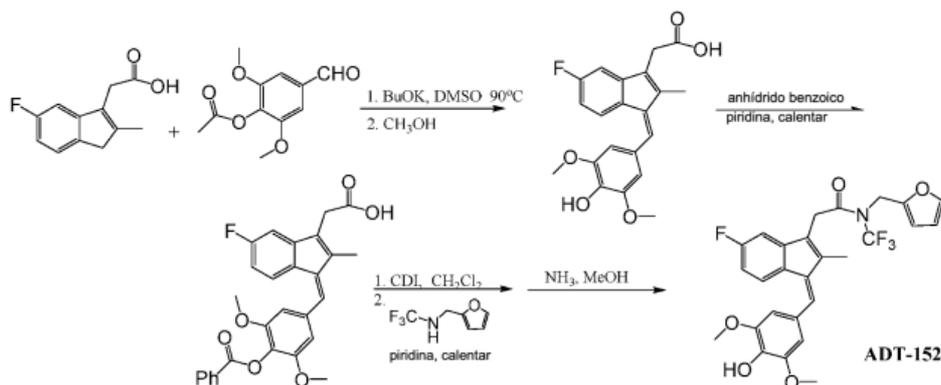
10

Síntesis del compuesto 151:

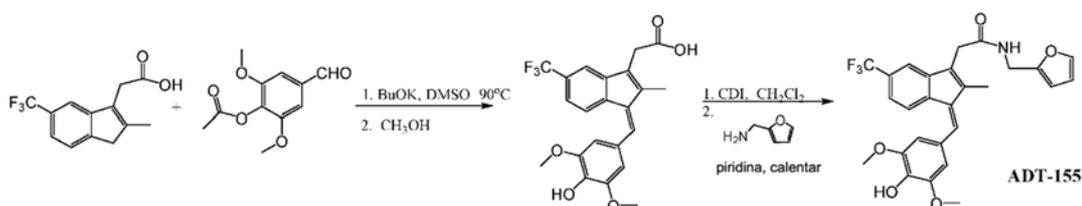


15

Síntesis del compuesto 152:



Síntesis del compuesto 155:



5

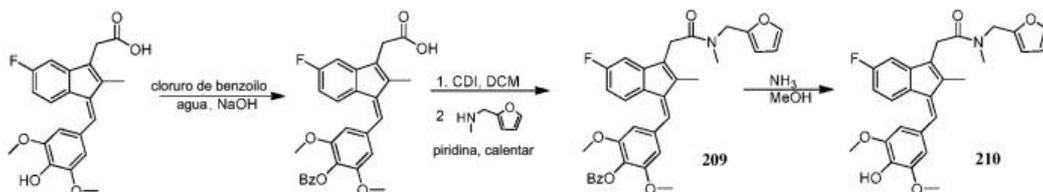
Ejemplo de referencia 11

Este ejemplo ilustra una síntesis de otro compuesto representativo (210) de fórmula I o II que puede usarse en los métodos descritos en este documento. En particular, este ejemplo muestra un compuesto útil de fórmula I o II que no tiene sustituyente de hidrógeno en el nitrógeno de la amida. Este ejemplo también ilustra un compuesto derivado de éster de benzoilo (209) que es un ejemplo de un profármaco de 210.

(A). A una mezcla agitada de ácido (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)acético (370 mg, 1 mmol), se le agregaron gota a gota hidróxido de sodio (160 mg, 4 mmol) y H<sub>2</sub>O (10 mL), cloruro de benzoilo (1 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se acidificó, se filtró, el precipitado se extrajo con 20 mL de agua caliente y la parte insoluble se recrystalizó en acetato de etilo-hexano para producir ácido (Z)-2-(1-(4-(benzoiloxi)-3,5-dimetoxibenciliden)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-3-il)acético con un rendimiento del 70%.

(B). A una solución agitada del ácido (Z)-2-(1-(4-(benzoiloxi)-3,5-dimetoxibenciliden)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-3-il)acético (100 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (5 mL), se le añadió 1,1'-carbonil diimidazol (38 mg, 0,23 mmol) en una porción, dando como resultado la evolución de gas CO<sub>2</sub>. La solución se agitó durante 20 minutos, luego se añadió N-metil furfúrilamina (28 mg, 0,25 mmol) y piridina (3 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 3 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano, luego se lavó la capa orgánica con agua, salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro). La capa orgánica filtrada se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con hexano-acetona (1:1). El producto (209) se recrystalizó en EtOAc-hexano con un rendimiento del 65% como un sólido amarillo.

(C) El compuesto 209 (35 mg) se disolvió en amoníaco metanólico (12 mL, 7 N) y se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con hexano-acetona (1:1). El compuesto del producto (210) se recrystalizó en acetato de etilo-hexano como un sólido amarillo (55% de rendimiento).



35

Ejemplo 12

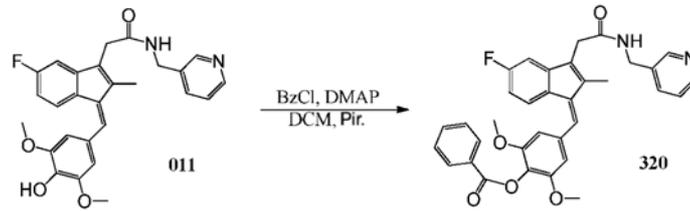
Este ejemplo ilustra los esquemas de síntesis típicos para preparar diversos ejemplos de compuestos profármacos que tienen la fórmula I o II que se pueden usar en los métodos de la invención. Dadas las descripciones de la invención, un experto en la materia puede usar o adaptar según sea necesario los esquemas que se muestran a continuación

40

para preparar ciertos profármacos deseados u otros compuestos derivados que tengan la fórmula I o II de la invención.

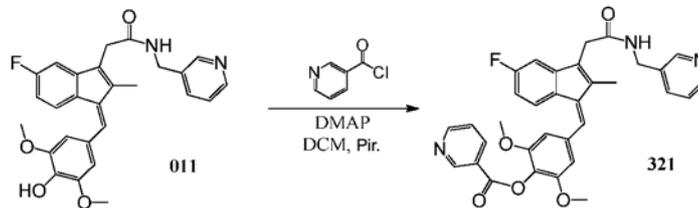
Síntesis del compuesto 320:

5



Tal esquema como el usado para el compuesto 320 también se puede adaptar para hacer otros ejemplos de compuestos que tienen fórmulas I o II, tales como 214, 301, 330 y 340.

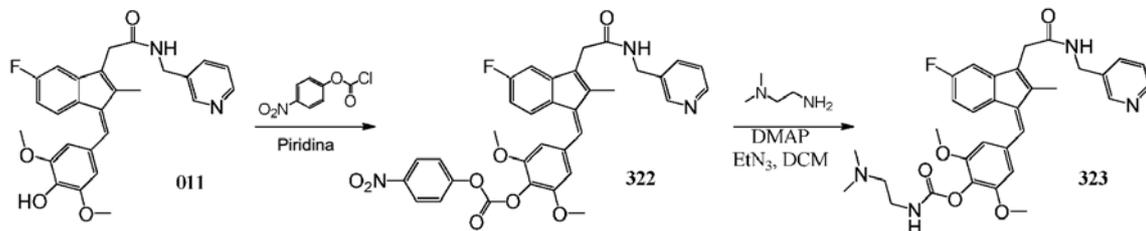
10 Síntesis del compuesto 321:



15 Tal esquema como el usado para el compuesto 321 también puede adaptarse para elaborar otros ejemplos de compuestos que tienen fórmulas I o II, tales como 302, 311, 331 y 341.

Síntesis del compuesto 323:

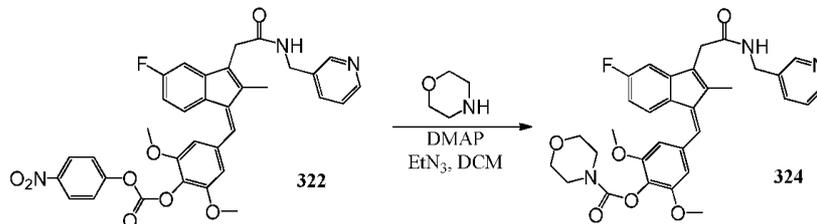
20



Tal esquema como el usado para el compuesto 323 también puede adaptarse para elaborar otros ejemplos de compuestos que tienen la fórmula I o II, tales como 300, 312, 332, 342, 350, 352, 303, 313, 333 y 343.

Síntesis del compuesto 324:

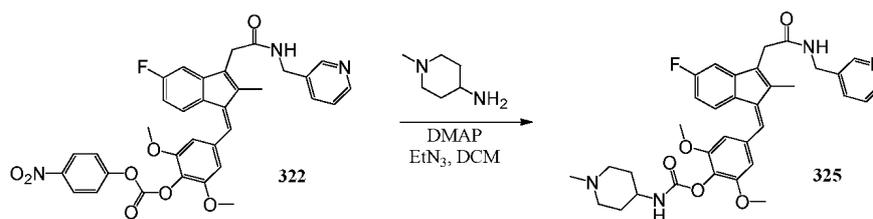
25



Tal esquema como el usado para el compuesto 324 también puede adaptarse para elaborar otros ejemplos de compuestos que tienen fórmulas I o II, tales como 304, 314, 334 y 344

30

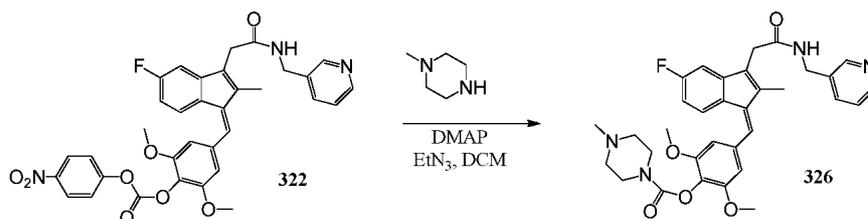
Síntesis del compuesto 325:



Tal esquema como el usado para el compuesto 325 también puede adaptarse para elaborar otros ejemplos de compuestos que tienen fórmulas I o II, tales como 305, 315, 335 y 345.

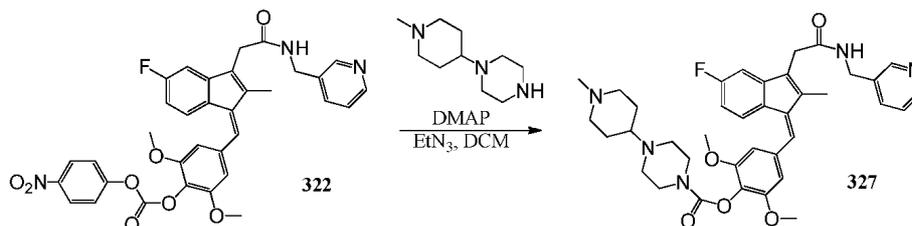
5

Síntesis del compuesto 326:



10 Tal esquema como el usado para el compuesto 326 también puede adaptarse para elaborar otros ejemplos de compuestos que tienen fórmulas I o II, tales como 306, 316, 336, 346, 351, 353 y 355.

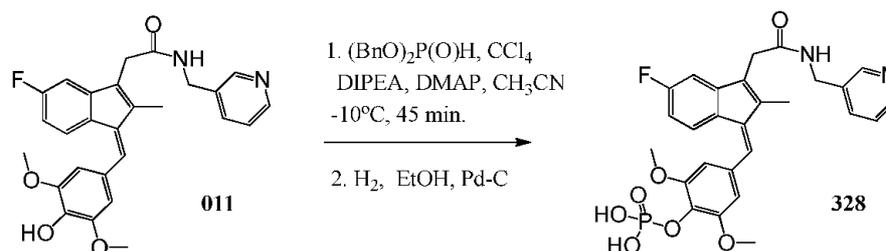
Síntesis del compuesto 327:



15

Tal esquema como el usado para el compuesto 327 también puede adaptarse para elaborar otros ejemplos de compuestos que tienen la fórmula I o II, tales como 307, 317 y 347.

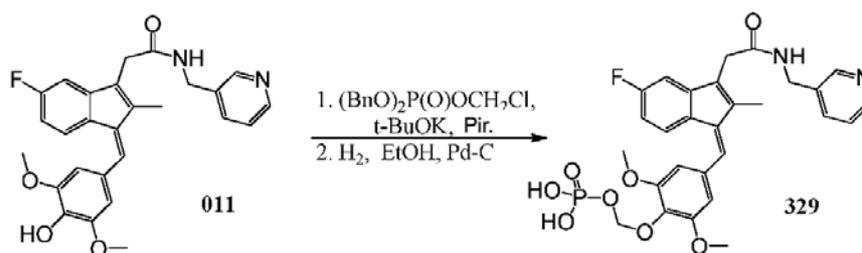
20 Síntesis del compuesto 328:



25

Tal esquema como el usado para el compuesto 328 también puede adaptarse para elaborar otros ejemplos de compuestos que tienen fórmulas I o II, tales como 308, 318, 338 y 348.

Síntesis del compuesto 329:



Tal esquema como el usado para el compuesto 329 también se puede adaptar para elaborar otros ejemplos de compuestos que tienen fórmulas I o II, tales como 309, 319, 339 y 349.

5

## Ejemplo de referencia 13

Este ejemplo ilustra la síntesis de un compuesto derivado de fórmula I o II, en el que se realiza una sustitución en R y/o R<sub>0</sub> de un compuesto existente de fórmula I o II, cuyo compuesto derivado puede usarse en los métodos descritos en este documento. En este documento, por ejemplo, se introduce un nuevo sustituyente en R o R<sub>0</sub> del compuesto 007. A una solución de 007 (120 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (20 mL) a -15 °C, se le añadió lentamente una solución de diclorometano de DDQ (30 mg, 0,14 mmol, 12 mL) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 0-4°C durante 10 minutos, luego se diluyó con hexano, seguido de cromatografía en columna de sílice eluida con hexano-acetona (1:1). La fracción principal se recrystalizó como un sólido naranja a partir de acetona-hexano, y se disolvieron 50 mg de este material en etanol (2 mL), seguido de la adición de bencilamina (18 mg, 0,16 mmol) y ácido acético (0,01 mL). La reacción se agitó a 85 °C durante 6 h. y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con hexano-acetona (1:1) y cloruro de metileno-metanol para proporcionar 202 como un sólido amarillo con un rendimiento total del 40%.

En otra ilustración, a una solución de 007 (120 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (20 mL) a 15 °C, se le añadió lentamente una solución de diclorometano de DDQ (30 mg, 0,14 mmol, 12 mL) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 0-4°C durante 10 minutos, luego se diluyó con hexano, seguido de cromatografía en columna de sílice eluida con hexano-acetona (1:1). Se recrystalizó un sólido naranja a partir de acetona-hexano, y se disolvieron 50 mg de este material en etanol (2 mL), seguido de la adición de piridina-4-il-metanamina (21 mg, 0,2 mmol) junto con una cantidad catalítica de ácido acético (0,01 mL). La reacción se calentó a 85-90 °C durante la noche, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con hexano-acetona (1:1,5) y se purificó adicionalmente eluyendo con diclorometano-metanol y se recrystalizó en diclorometano y hexano para producir 203 como un sólido amarillo con un rendimiento total del 35%.

## Ejemplo 14

La Tabla 1 proporciona los datos de RMN de <sup>1</sup>H de ejemplos de compuestos empleados en la invención. Todos los espectros se registraron utilizando DMSO-d<sub>6</sub> como disolvente.

Tabla 1. Datos de RMN de <sup>1</sup>H de compuestos de acuerdo con una realización de la invención

Compuesto No.	RMN (δ ppm)
002	8,603 (t br, 1H, J = 5,62 Hz, CONH), 8,521 (s, 1H, HCO), 7,550 (d, 1H, 7,57 Hz, furanH), 7,549 (s, 1H, IndH), 7,383 (dd, 1H, J1 = 8,30 Hz, J2 = 5,37 Hz, indH), 7,285 (s, 1H, furanH), 7,099 (dd, 1H, J1 = 9,68 Hz, J2 = 2,20 Hz, indH), 6,945 (s, 2H, PhH), 6,910 (s, 1H, =CH), 6,763 (m, 1H, furanH), 4,267 (d, 1H, J = 5,61 Hz, NCH <sub>2</sub> ), 3,767 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 3,460 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,182 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
004	11,109 (br s, 1H, OH), 9,082 (d, 1H, J = 1,96 Hz, PirH), 8,482 (d, 1H, J = 4,88 Hz, PirH), 8,375 (d, 1H, J = 8,32 Hz, PirH), 7,774 (dd, 1H, Ji=4,63 Hz, J2 = 8,43 Hz PirH), 7,123 (s, 1H, Ind H) 7,520 (d, 1H, J = 8,30 Hz, Ind H), 6,912 (d, 1H, J = 1,97 Hz, =CH), 6,846 (s, 2H, PhH), 6,690 (br s, 1H, NH), 6,537 (dd, 1H, J1 = 2,20 Hz, J2 = 8,55 Hz, IndH), 3,749 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 3,716 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,378 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,182 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
006	8,714 (s br, 1H, OH), 8,549 (t, 1H, NH), 7,480 (d, 1H, J = 8,54 Hz, FuranH), 7,071 (s, 1H, indH), 6,857 (d, 1H, J = 7,08 Hz, indH), 6,833 (s, 2H, PhH), 6,48 (d, 1H, indH), 6,371 (m, 1H, furanH), 6,122 (m, 1H, furanH), 6,175 (d, 1H, J = 2,93 Hz, =CH), 4,261 (d, 2H, J = 5,37 Hz, NCH <sub>2</sub> ), 3,745 (s, 6H, CH <sub>3</sub> O), 3,707 (s, 3H, CH <sub>3</sub> O), 3,429 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,162 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
007	8,792 (s br, 1H, OH), 8,574 (t, 1H, J = 5,62 Hz, NH), 7,559 (d, 1H, J = 4,88 Hz, furanH), 7,233 (s, 1H, indH), 7,084 (dd, 1H, J1 = 9,22 Hz, J2 = 2,20 Hz, indH), 6,841 (s, 2H, PhH), 6,752 (1H, m, indH), 6,481 (m, 1H, furanH), 6,322 (m, 1H, furanH), 6,205 (d, 1H, J = 2,93 Hz, =CH), 4,264 (d, 2H, J = 6,17 Hz, NCH <sub>2</sub> ), 3,747 (s, 6H, MeO), 3,448 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2,16 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )

ES 2 760 898 T3

008	8,68 (s br, 1H, OH), 8,556 (t, 1H, J = 5,37 Hz, NH), 7,539 (d, 1H, J = 4,88 Hz, furanH), 7,196 (s, 1H, indH), 7,088 (s, 1H, indH), 6,915 (s, 1H, =CH), 6,846 (s, 2H, PhH), 6,37 (m, 1H, furanH), 6,198 (d, 1H, J = 2,93 Hz, furanH), 4,264 (d, 2H, J = 5,38 Hz, NCH <sub>2</sub> ), 3,752 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 3,713 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,493 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,414 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2,16 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
009	8,732 (s br, 1H, OH), 8,615 (t br, 1H, J = 5,61 Hz, NH), 8,460 (s, 1H, PirH), 8,428 (d, 1H, J = 3,91 Hz, PirH), 7,625 (d, 1H, J = 7,81 Hz, indH), 7,483 (d, 1H, J = 8,30 Hz, indH), 7,315 (dd, 1H, PirH), 7,081 (s, 1H, indH), 6,835 (s, 2H, PhH), 6,505 (d, 1H, J = 7,3 Hz, =CH), 4,294 (d, 2H, J = 5,37 Hz, NCH <sub>2</sub> ), 3,745 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 3,692 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,465 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,414 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2,16 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
010	8,793 (s br, 1H, OH), 8,700 (t br, 1H, J = 5,86 Hz, NH), 8,460 (s, 1H, PirH), 8,488 (d, 1H, J = 3,91 Hz, PirH), 7,711 (td, 1H, J1 = 7,57 Hz, J2 = 1,61 Hz, indH), 7,553 (dd, 1H, J = 8,30 Hz, J2 = 8,26 Hz, PirH), 7,260 (s, 1H, indH), 7,241 (s, 1H, =CH), 7,130 (dd, 1H, J1 = 9,52 Hz, J2 = 2,20 Hz, IndH), 6,841 (s, 2H, PhH), 6,758 (m, 1H, PirH), 4,365 (d, 2H, J = 5,84 Hz, NCH <sub>2</sub> ), 3,745 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 3,523 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3,465 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,414 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 2,16 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
011	8,802 (s br, 1H, OH), 8,644 (t br, 1H, J = 5,63 Hz, NH), 8,467 (s, H, PirH), 8,440 (dd, 1H, J = 4,64 Hz, J2 = 1,22 Hz, PirH), 7,640 (d, 1H, J = 7,81 Hz, indH), 7,556 (dd, H, J1 = 8,54 Hz, J2 = 8,24 Hz, PirH), 7,330 (dd, 1H, PirH), 7,241 (s, 1H, indH), 7,064 (dd, 1H, =CH), 6,841 (s, 2H, PhH), 6,758 (m, 1H, PirH), 4,296 (d, 2H, J = 5,62 Hz, NCH <sub>2</sub> ), 3,745 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 3,483 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,146 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
012	9,335 (s br, 1H, OH), 8,541 (t br, 1H, J = 5,61 Hz, CONH), 7,552 (d, 1H, J = 0,97 Hz), 7,423 (d, 1H, J = 8,55 Hz, PhH), 7,106 (d, 1H, J = 1,72 Hz), 7,064 (s, 1H), 6,986 (dd, 1H, J1 = 8,30 Hz, J2 = 1,47 Hz), 6,851 (s, 1H, PhH), 6,841 (d, 1H, J = 8,02 Hz), 6,480 (d, 1H, J1 = 8,58 Hz, J2 = 2,44 Hz), 6,372 (dd, 1H, J1 = 2,93 Hz, J2 = 1,83 Hz), 6,197 (d, 1H, J = 2,69 Hz), 4,254 (d, 2H, J = 5,62 Hz, NCH <sub>2</sub> ), 3,748 (s, 3H, CH <sub>3</sub> O), 3,703 (s, 3H, CH <sub>3</sub> O), 3,424 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,162 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
015	8,796 (s br, 1H, OH), 8,592 (t br, 1H, J = 5,86 Hz, CONH), 7,578 (dd, 1H, IndH), 7,16-7,33 (m, 5H, fenil H), 7,102 (dd, 1H, indH), 6,843 (s, 1H, =CH), 6,76 (m, 1H, IndH), 4,273 (d, 2H, J = 5,76 Hz, NCH <sub>2</sub> ), 3,747 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 3,483 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,182 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
018	10,575 (s br, 1H, NH), 9,740 (s br, 1H, OH), 8,342 (t br, 1H, J = 5,37 Hz, CONH), 7,332 (d, 1H, J = 8,30 Hz, indH), 7,108 (s, 2H, PhH), 7,029 (s, 1H, IndH), 6,874 (d, 1H, J = 2,27 Hz, =CH), 6,616 (m, 1H, PirroH), 6,496 (dd, 1H, J1 = 8,30 Hz, J2 = 2,20 Hz, IndH), 5,906 (dd, 1H, PirroH), 5,871 (s, 1H, PirroH), 4,188 (d, 1H, J = 5,12 Hz, CONH), 3,805 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,703 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,418 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,18 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
022	10,582 (s br, 1H, NH), 8,520 (s br, 1H, OH), 8,342 (t br, 1H, CONH), 7,820 (s, 1H, indH), 7,276 (d, 1H, J = 8,30 Hz, IndH), 6,995 (s, 2H, PhH), 6,889 (d, 1H, PirroH), 6,620 (s, 1H, =CH), 6,519 (d, 1H, J = 8,30 Hz, IndH), 5,911 (d, 1H, PirroH), 5,878 (d, 1H, PirroH), 4,197 (d, 1H, J = 4,87 Hz, CONH), 3,795 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 3,706 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,438 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,18 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
028	8,717 (s br, 1H, OH), 8,645 (t br, 1H, NH), 8,482 (d, 1H, J = 5,68 Hz, PirH), 7,698 (td, 1H, J = 7,57 Hz, J2 = 1,72 Hz, PirH), 7,490 (1H, d, J = IndH), 7,247 (d, 1H, J = 7,56 Hz, IndH), 7,245 (m, 1H, PirH), 7,081 (s, 1H, IndH), 6,880 (s, m, 1H, =CH), 6,837 (s, 2H, PhH), 6,509 (dd, 1H, J1 = 7,30 Hz, J2 = 2,18 Hz, PirH), 4,362 (d, 2H, J = 5,86 Hz, NCH <sub>2</sub> ), 3,745 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 3,711 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,504 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,146 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
095	8,86 (br t, 1H, CONH), 7,56 (d, 1H, furanH), 7,32 (dd, 1H, indH), 7,28 (s, 1H, =CH), 7,10 (dd, 1H, indH), 6,86 (s, 2H, PhH), 6,78 (td, 1H, indH), 6,38 (dd, 1H, furanH), 6,21 (d, 1H, furan<), 4,26 (q, 2H, CH <sub>2</sub> Me), 4,23 (d, 2H, CH <sub>2</sub> N), 3,77 (s, 6H, CH <sub>3</sub> O), 2,15 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1,26 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )

(continuación)

Compuesto No.	RMN ( $\delta$ ppm)
202	(RMN de $^1\text{H-CDCl}_3$ ): 2,15 (s, 3H), 3,81(d, 2H), 3,89 (s, 6H), 4,44 (d, 2H), 4,55 d, 1H), 5,72 (s, br, 1H, [OH]), 6,22 (d, 1H), .32 (dd, H), 6,57 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,94 (dd, 1H), 7,17 (s, H), 7,26-7,32 (m, 5H), 7,37 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,72 (1H)
203	(RMN de $^1\text{H-CDCl}_3$ ): 2,14 (s, 3H), 3,81(d, 2H), 3,89 (s, 6H), 4,44 (d, 2H), 4,55 (d, 1H), 5,72 (s, br, 1H [OH]), 6,22 (d, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,80 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,32 (d, H), 7,48 (m, 1H), 7,59 (1H), 8,58 (d, 2H)

## Ejemplo 15

5 Este ejemplo ilustra los ensayos de crecimiento celular empleados en la presente invención. Las células utilizadas en tales ensayos incluyeron células cancerosas humanas A-549, HT-29, MDA-MB-231, Colo-205, Caco2, HCT-116, SW-480 y DLD-1 obtenidas de la American Type Culture Collection (ATCC).

10 Las células tumorales humanas se cultivaron usando métodos estándar en medio de crecimiento RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino al 5% (FBS). El riñón de rata normal (NRK) y las células de NRK transformadas con Ki-Ras (K-NRK) se obtuvieron de ATCC y se cultivaron de acuerdo con las recomendaciones del proveedor. Los reactivos del ensayo de crecimiento celular ATP CellTiter-Glo se obtuvieron a través de Promega y se usaron de acuerdo con el protocolo del fabricante. Los inhibidores de EGFR, Raf y MEK se obtuvieron a través de Selleck Chemicals. Las células se sembraron a una densidad de 5.000 células por pozo en microplacas de 96 pozos o 1.250 células por pozo en placas de 384 pozos, y se dejaron unir durante al menos 4 h. Los compuestos de prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO), y este patrón de trabajo se diluyó adicionalmente en medio de crecimiento para su adición a cultivos celulares. Las diluciones seriadas del compuesto de prueba se prepararon en medio de crecimiento que contenía una cantidad igual de DMSO que no excedía la concentración final de 0,2%. Cada concentración de compuesto se probó en al menos 3 muestras separadas por línea celular. Al final de un período de tratamiento de 3 días, se analizó la inhibición del crecimiento utilizando un ensayo bioluminiscente de concentración de ATP (Promega CellTiter-Glo) de acuerdo con el protocolo del fabricante. La luminiscencia resultante se midió usando el cartucho de luminiscencia del lector de microplacas Paradigm de Molecular Devices Spectramax. La inhibición relativa del crecimiento para cada muestra se determinó mediante comparación con los valores obtenidos para las muestras de control tratadas con vehículo. Los valores de inhibición del crecimiento se graficaron con el software GraphPad Prism5 usando el ajuste logístico de 4 parámetros para obtener valores de  $\text{IC}_{50}$ , que corresponde a la potencia inhibidora del crecimiento del compuesto.

## Ejemplo 16

30 Este ejemplo ilustra un ensayo de dominio de unión a Ras usado en una realización de la presente invención para medir el estado de activación de Ras. El estado de activación de Ras en las líneas celulares se analizó utilizando el kit de detección y extracción de Ras activa (Thermo Scientific). Las líneas celulares se cultivaron como se describió anteriormente. Las células se rompieron con detergente no iónico, y Ras activa (unida a GTP) se aisló por su alta afinidad por Raf mediante precipitación con proteína de fusión GST-Raf unida a sefarosa. Ras activa precipitada se sometió luego a electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE) y se transfirió a membrana de nitrocelulosa (transferencia Western). La detección se logró usando el anticuerpo primario de ratón anti-Ras y el anticuerpo secundario conjugado de peroxidasa de rábano picante antirratón. Las muestras pareadas de lisado de células completas se analizaron mediante transferencia Western para el nivel de expresión de la proteína Ras total, así como un control de carga en gel, gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH). La formación de imágenes de quimioluminiscencia digital mejorada de las transferencias Western resultantes se realizó usando un Syngene G: Box. La intensidad de las bandas de Ras de cada línea celular y las bandas de GAPDH correspondientes se cuantificaron usando ImageJ de NIH, y se expresaron como "activación relativa de Ras".

## Ejemplo 17

45 Este ejemplo ilustra los efectos de ejemplos de compuestos de la presente invención en células cancerosas que tienen Ras activada o mutada en comparación con Ras de tipo silvestre (WT). Se evaluó la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento de células que expresan el oncogén K-Ras constitutivamente activo en comparación con las células con Ras inactivo. Las células de cáncer de pulmón A549, que albergan una mutación en el oncogén K-Ras, fueron tratadas durante tres días con los compuestos. Como se indica en la Tabla 2, los valores de  $\text{IC}_{50}$  de los compuestos variaron de  $<1$  nM a más de 5.900 nM en células con Ras mutado. Por el contrario, cuando se probó la capacidad de estos compuestos para inhibir el crecimiento de células de cáncer de colon que tienen la proteína Ras de tipo silvestre (HT29), estos compuestos fueron significativamente menos potentes, con valores de  $\text{IC}_{50}$  que varían de 280 nM a más de 8.000 nM. La relación de la potencia de un compuesto dado ( $\text{IC}_{50}$ ) para inhibir el crecimiento de células que carecen de Ras activado (HT-29) en relación con el de las células con Ras mutado o activado (A549) demuestra selectividad para las células que contienen mutantes de Ras.

Tabla 2. Inhibición del crecimiento de células con Ras mutante (N.D., no determinado; W.T., tipo silvestre).

Compuesto #	A549 (Ras-activado) IC <sub>50</sub> (nM)	HT-29 (Ras WT) IC <sub>50</sub> (nM)	Selectividad HT-29/A549
001	716	6.280	9
003	3.650	4.120	1
004	79	916	12
005	5.940	7.190	1
006	11	8.130	739
007	0,86	280	326
008	167	1.540	9
009	353	4.830	14
010	170	712	4
011	15	2.940	196
012	170	900	5
013	300	730	2
014	110	500	5

## Ejemplo 18

5 Este ejemplo ilustra los niveles de activación de Ras en diferentes células de cáncer colorrectal. En particular, se seleccionó un panel de líneas celulares de cáncer colorrectal humano para describir mejor la selectividad de los compuestos para las células con Ras activado. Se ha informado que tres de las líneas celulares en el panel albergan mutaciones de *ras*: HCT-116, DLD-1 y SW-480 (Stoneman y Morris, Clin Mol Pathol., 48, M326-332 (1995)). Se informó que tres de las líneas celulares expresaban Ras de tipo silvestre: HT-29, Caco-2 y Colo-205 (Stoneman y Morris, citado anteriormente; Shirasawa et al., Science, 260, 85-88 (1993)). El estado de activación de Ras en las líneas celulares se analizó utilizando el kit de detección y extracción de Ras activa. La relación de la intensidad de las bandas de Ras con respecto a GAPDH se expresó como activación relativa de Ras, que se presenta sobre cada carril en la Figura 4). Este experimento demostró que el nivel de activación de Ras en HCT-116 > DLD-1 ≈ SW-480 > Caco2 > HT-29 > Colo205.

15

## Ejemplo 19

20 Este ejemplo ilustra la inhibición selectiva del crecimiento en líneas celulares colorrectales que contienen constitutivamente Ras activado o Ras de tipo silvestre. La actividad inhibitoria del crecimiento de los compuestos se probó usando el ensayo CellTiter-Glo. Las células se sembraron en placas de 384 pozos y se dejaron unir, luego se probaron diluciones en serie de compuestos de diez veces. Cada concentración se probó en al menos 3 muestras separadas por línea celular. Como se indica en la Tabla 3, la potencia de los compuestos varió de <1 nM en células con activación de Ras, a más de 1300 nM en células con Ras WT. La relación de la potencia de un compuesto dado (IC<sub>50</sub>) para inhibir el crecimiento de células que tienen Ras de tipo silvestre (Caco-2) con respecto al de las células que tienen Ras activado (SW-480) demuestra selectividad para las células que contienen mutantes de Ras.

25

Tabla 3. Inhibición selectiva del crecimiento para Ras activa en un panel de líneas celulares de cáncer colorrectal.

Compuesto #	SW-480 (Ras Activado) IC <sub>50</sub> (nM)	Caco-2 (Ras WT) IC <sub>50</sub> (nM)	Selectividad de Caco-2/SW-480
001	435	1.100	3
004	877	1.600	2
006	2,85	428	150
007	0,37	1,97	5
008	139	1.330	10
009	223	2.610	12
010	2,1	33,8	16
011	21,3	47,6	2

## Ejemplo 20

30

35 Este ejemplo ilustra la correlación entre la sensibilidad a estos compuestos y el estado de activación de Ras. El log. de los valores de IC<sub>50</sub> de cuatro compuestos altamente activos se graficó en el eje y y de los gráficos y el log. de los niveles relativos de la activación de Ras (por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 9) se graficó en el eje x. El análisis de regresión lineal de las coordenadas resultantes demuestra una correlación inversa estadísticamente significativa entre la activación de Ras y la sensibilidad de las líneas celulares como se muestra en la Figura 6, en la que las células HCT-116, DLD-1 y SW-480 albergan mutaciones de Ras, mientras que: HT-29, Caco-2 y Colo-205 expresan Ras de tipo silvestre. Los coeficientes de correlación ( $r^2$ ) se presentan en cada una de las gráficas.

Ejemplo 21

Este ejemplo ilustra el uso de líneas celulares tumorales de colon humano bien establecidas con un estado de activación de Ras ampliamente divergente para determinar valores de selectividad para ejemplos de compuestos de la presente invención. Las líneas celulares así empleadas en este ejemplo fueron HCT-116, una línea altamente dirigida por Ras que expresa Ras mutante, y HT-29, una línea no dirigida por Ras que expresa Ras no mutado de tipo silvestre. Las células se sembraron a razón de 5.000 células/pozo en placas de 96 pozos, y se midieron los números de células viables usando el ensayo de luminiscencia de ATP Cell Titer Glo (Promega). Las Figuras 6A-6G muestran los resultados de estos estudios para los ejemplos de compuestos 006, 007, 019, 029, 002, 010, 011, 015, 022 y 035, respectivamente. Los valores calculados de selectividad de HT-29/HCT-116 para los compuestos antes mencionados fueron 43, 92, 188, 35, 112, 141, 168, 80, 117 y 31, respectivamente. Estos valores de selectividad son las proporciones de la potencia de cada compuesto (IC<sub>50</sub>) para inhibir el crecimiento de células que carecen de Ras activado (HCT-29) en relación con el de las células con Ras activado (HCT-116), lo que demuestra la selectividad para las células que contienen mutante de Ras. Se encontraron resultados similares con los compuestos 201 y 203, como se ilustra en las Figuras 6K-6N.

Además, este ejemplo muestra que los estudios de la técnica anterior (por ejemplo, las patentes de Estados Unidos Nos. 6.063.818 y 6.121.321) que emplean líneas celulares individuales como HT-29 o SW-480 no podrían haber revelado compuestos con actividad selectiva de Ras útiles para tratamientos o prevenciones médicas dirigidos por Ras. Se requiere el empleo de una línea celular que tiene Ras normal, no mutante (por ejemplo, HT-29) simultáneamente con al menos una o más líneas celulares que tienen Ras hiperactivo o mutante (por ejemplo, HCT-116 y/o SW-480) en ensayos comparativos de inhibición del crecimiento de células tumorales para demostrar la selectividad de Ras y para permitir la selección de un compuesto inhibidor de Ras necesario para los nuevos métodos descritos en la presente invención.

Ejemplo 22

Este ejemplo ilustra la inhibición no selectiva del crecimiento con inhibidores conocidos de la ruta Ras que no son compuestos de la presente invención. En particular, la actividad inhibidora del crecimiento de compuestos disponibles comercialmente que son activos en la ruta de transducción de señales de Ras se ensayaron en el mismo panel de líneas celulares usando el ensayo CellTiter-Glo. Las células se sembraron en placas de 384 pozos y se les permitió unirse. Se ensayaron diluciones seriales de diez veces de los compuestos. Cada concentración de compuesto se probó en al menos 3 muestras separadas por línea celular. Como se indica en la Tabla 4 a continuación, la potencia de los compuestos inhibidores del receptor de EGF varió de 4 µM a > 20 µM, sin patrón de selectividad con respecto a la activación de Ras. Asimismo, el inhibidor de C-Raf, GW5074, no mostró selectividad para las líneas celulares que expresan Ras activado. Los inhibidores de B-Raf probados fueron generalmente activos en el intervalo micromolar bajo, pero fueron significativamente más potentes en las células Colo-205, que tienen el nivel más bajo de Ras activo. El inhibidor de MEK, Selumetinib también fue más potente contra las líneas celulares COLO-205 y HT-29 que mostraron, en todo caso, una selectividad "inversa" hacia Ras inactivo en comparación con los compuestos de esta invención.

Tabla 4. Inhibición del crecimiento no selectivo de Ras con inhibidores conocidos de la ruta de Ras.

Compuesto	Objetivo	IC <sub>50</sub> de HCT-116 (nM)	IC <sub>50</sub> de DLD-1 (nM)	IC <sub>50</sub> de SW-480 (nM)	IC <sub>50</sub> de Caco-2 (nM)	IC <sub>50</sub> de HT-29 (nM)	IC <sub>50</sub> de COLO-205 (nM)
Gefitinib	EGFR	12.600	7.550	8.630	8.920	6.370	8.200
GW5074	C-Raf	15.800	7.750	8.070	>20.000	19.100	7.100
GDC0879	B-Raf	8.140	7.640	>20.000	>20.000	23.600	75,8
Vemurafenib	B-Raf	5.990	5.620	6.860	5.200	5.100	151
Selumetinib	MEK	4.110	20.400	>20.000	>20.000	854	4,60

Juntos, estos datos demuestran la actividad inhibidora del crecimiento selectivo de Ras activado de los compuestos de esta invención. Esto contrasta con los inhibidores actuales de proteínas utilizados clínicamente en la cascada de señalización de Ras que no exhiben selectividad o selectividad por las células que carecen de Ras activado.

Ejemplo de referencia 23

Este ejemplo, que describe una investigación que emplea líneas celulares tumorales isogénicas modificadas genéticamente, muestra la confirmación de la selectividad de Ras de los compuestos utilizados en los métodos de la presente invención. En un estudio, las células tumorales HT29 de colon humano se transfectaron con el mutante retroviral H-Ras-G12V (H-Ras<sup>m</sup>) o control retroviral (Retro) y los clones estables se seleccionaron por puomicina. Las líneas celulares, incluidas las líneas parentales (Par) se trataron con el compuesto 007 (ADT-007) durante 72 horas y se midieron los números de células viables usando el ensayo Cell Titer Glo. Las extracciones de Ras se realizaron con los kits GST-RBD-C-Raf (ThermoSci) después de la extracción celular y se detectaron por el anticuerpo Ras en transferencias Western para la cantidad de GTP-Ras activa. Los niveles totales de Ras entre estas extracciones celulares fueron detectados por el mismo anticuerpo Ras. Los resultados mostrados en la Figura 7A demuestran que

las células transfectadas con Ras activado eran hipersensibles al fármaco de prueba (007) en relación con las células de control respectivas. En otro estudio, las células tumorales de pulmón humano H322 se transfectaron de manera estable con mutante retroviral H-Ras-G12V (H-Ras<sup>m</sup>) o control retroviral (Retro). Las líneas celulares, incluidas las líneas parentales (Par) se trataron con el compuesto 007 (ADT-007) durante 72 horas y se midió el número de células viables usando el ensayo Cell Titer Glo. Las extracciones de Ras se realizaron con los kits GST-RBD-C-Raf (ThermoSci) después de la extracción celular y se detectaron por el anticuerpo Ras en transferencias Western para la cantidad de GTP-Ras activa. Los niveles totales de Ras entre estas extracciones celulares fueron detectados por el mismo anticuerpo Ras. Los resultados mostrados en la Figura 7B demuestran que las células transfectadas con Ras activado eran hipersensibles al fármaco de prueba (007) en relación con las células de control respectivas.

#### Ejemplo de referencia 24

Este ejemplo ilustra que los compuestos inhibidores de Ras representativos utilizados en los métodos de la presente invención interactúan con alta afinidad directamente con Ras activado para interrumpir las interacciones de Ras con un compañero de unión normal. En particular, este estudio muestra (Figura 8) la interrupción de la unión de Ras-Raf por el compuesto 007 (ADT-007) y el compuesto 006 (ADT-006). Los estudios de inhibición de la unión de Ras a Raf mediante tratamiento con inhibidores de Ras usando un ensayo de extracción de Raf se realizaron *in vitro* en lisados celulares (Figura 8, panel superior) o en células intactas (Figura 8, panel inferior). Para experimentos *in vitro*, los lisados de células enteras de células tumorales de pulmón H322 humanas transfectadas con H-Ras activado (mutante) se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con ADT-007 o ADT-006 a las concentraciones designadas. Ras (activo) unido a GTP se precipitó con GST-Raf1-RBD/GSH Sepharose (Thermo Scientific) y se detectó mediante transferencia Western. Los valores numéricos debajo de las transferencias muestran la cuantificación de la proteína Ras por densitometría. Como control positivo, los lisados se incubaron con GDP 5 mM para desactivar Ras. Para los experimentos con células intactas, se usó el mismo método que el descrito anteriormente, excepto que las células tumorales de pulmón H322 intactas se incubaron con ADT-007 durante 1 hora a 37 °C antes del ensayo de extracción de Raf.

#### Ejemplo 25

Este ejemplo ilustra que la administración de dosis terapéuticas o preventivas de compuestos representativos utilizados en la presente invención no produjo evidencia de toxicidad animal *in vivo* según lo evaluado por el aumento de peso del animal con el tiempo. Se adquirieron ratones atímicos hembra Nude-Foxn1<sup>nu</sup>, de 6 a 7 semanas de edad, a través de Harlan y se aclimataron durante 1 semana. Los ratones tuvieron acceso a agua y alimento a voluntad durante la duración del experimento. Las células HCT-116 se cultivaron en condiciones óptimas (medio RPMI, suero bovino fetal al 5%, antibióticos, glutamato con CO<sub>2</sub> al 5% y 36 °C). El día de la inoculación, se recogieron células de matraces con una confluencia del 70-80%. Los ratones se inocularon con 5x10<sup>6</sup> células/100 µL en el flanco derecho y 10x10<sup>6</sup> células/100 µL en el flanco izquierdo. Los compuestos 006, 011 y 019 (identificados en la Figura 9 como ADT-006, ADT-011 y ADT-019, respectivamente) se administraron dos veces al día mediante inyección ip durante 14 días a una dosis de 5 mg/kg. El compuesto 007 (identificado como ADT-007 en la Figura 9) se administró de manera similar, excepto a una dosis de 2,5 mg/kg. El vehículo para todos los compuestos contenía etanol, polietilenglicol-300 y agua en una proporción de 5:75:20. Se muestra el porcentaje de cambio de peso corporal de ratones tratados con vehículo solamente o con vehículo con compuestos de prueba en relación con el peso corporal de los ratones antes del tratamiento. Ningún cambio en el peso corporal se muestra como 100%. Las barras de error representan los errores estándar de las medias. Si bien hubo algunas diferencias menores en los pesos de los animales al principio del experimento, los pesos de los animales tratados con el fármaco fueron estadísticamente indistinguibles de los controles durante la duración del experimento, lo que indica poco o ningún efecto tóxico de cualquiera de los fármacos de prueba que de otro modo se manifestaría como cambio significativo de peso corporal.

#### Ejemplo 26

Este ejemplo ilustra tratamientos antitumorales terapéuticos eficaces (Figuras 10A-D) de un tumor dirigido por Ras representativo *in vivo* con ejemplos de compuestos inhibidores de Ras empleados en la presente invención. Se adquirieron ratones atímicos hembra Nude-Foxn1<sup>nu</sup>, de 6 a 7 semanas de edad, a través de Harlan y se aclimataron durante 1 semana. Los ratones tuvieron acceso a agua y alimento a voluntad durante la duración del experimento. Las células HCT-116 se cultivaron en condiciones óptimas (medio RPMI, suero bovino fetal al 5%, antibióticos, glutamato con CO<sub>2</sub> al 5% y 36 °C). El día de la inoculación, se recogieron células de matraces con una confluencia del 70-80%. Los ratones se inocularon con 5x10<sup>6</sup> células/100 µL en el flanco derecho. *El tratamiento se inició una vez que los tumores alcanzaron un tamaño promedio de 50 mm<sup>3</sup>.* Los compuestos 006, 011 y 019 (identificados en las Figuras 10A, 10C y 10D como ADT-006, ADT-011 y ADT-019, respectivamente) se administraron dos veces al día por inyección ip durante 14 días a una dosis de 5 mg/kg. El compuesto 007 (identificado en la Figura 10B como ADT-007) se administró de manera similar excepto a una dosis de 2,5 mg/kg. El vehículo para todos los compuestos contenía etanol, polietilenglicol-300 y agua en una proporción de 5:75:20. Las barras de error representan errores estándar de las medias en cada punto, y el análisis de varianza mostró que las curvas de crecimiento de los animales tratados con fármaco frente a los animales de control con solamente vehículo eran muy diferentes estadísticamente. A saber, los resultados mostrados en las Figuras 10A-D demuestran que los cuatro compuestos suprimen profundamente el crecimiento tumoral; de hecho, en este estudio hubo múltiples "curas" en cada grupo tratado con fármaco (es decir,

los animales estaban completamente libres de tumor macroscópicamente visible al final del experimento). Otro estudio, cuyos resultados se ilustran en las Figuras 10E-H, empleó un protocolo de "prevención" en lugar de un protocolo "terapéutico". Se adquirieron ratones atímicos hembra Nude-Foxn1<sup>nu</sup>, de 6-7 semanas de edad, a través de Harlan y se aclimataron durante 1 semana. Los ratones tuvieron acceso a agua y alimento a voluntad durante la duración del experimento. Las células HCT-116 se cultivaron en condiciones óptimas (medio RPMI, suero fetal bovino al 5%, antibióticos, glutamato con CO<sub>2</sub> al 5% y 36 °C). El día de la inoculación, se recogieron células de matraces con una confluencia del 70-80%. Los ratones se inocularon con 10x10<sup>6</sup> células/100 µL en el flanco izquierdo, y el *tratamiento se inició un día después de la implantación del tumor*. Los compuestos 006, 011 y 019 (identificados en las Figuras 10E, 10G y 10H como ADT-006, ADT-011 y ADT-019, respectivamente) se administraron dos veces al día mediante inyección ip durante 14 días a una dosis de 5 mg/kg. El compuesto 007 (identificado en la Figura 10F como ADT-007) se administró de manera similar, excepto a una dosis de 2,5 mg/kg. El vehículo para todos los compuestos contenía etanol, polietilenglicol-300 y agua en una proporción de 5:75:20. El tratamiento se inició un día después de la implantación del tumor. Las barras de error representan los errores estándar de las medias en cada punto, y los valores de P se derivan del análisis de varianza que mostró que las curvas de crecimiento de los animales tratados con el fármaco versus los animales de control con solo vehículo fueron muy diferentes estadísticamente. A saber, los resultados mostrados en las Figuras 10E-H demuestran que los cuatro compuestos previenen profundamente el crecimiento tumoral.

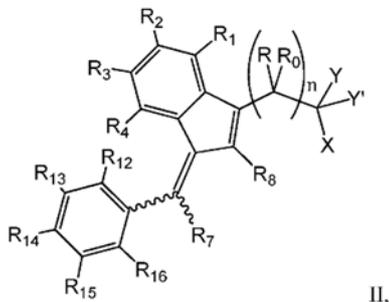
El uso de los términos "un" y "uno, una" y "el, la" y "al menos uno" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) debe interpretarse que abarcan tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso del término "al menos uno" seguido de una lista de uno o más elementos (por ejemplo, "al menos uno de A y B") debe interpretarse como un elemento seleccionado entre los elementos enumerados (A o B) o cualquier combinación de dos o más de los elementos enumerados (A y B), a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben interpretarse como términos abiertos (es decir, significa "que incluye, pero no se limita a"), a menos que se indique lo contrario. La mención de los intervalos de valores en el presente documento solo pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor por separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o ejemplos de expresiones (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento, está destinado simplemente a iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención a menos que se indique lo contrario. Ninguna expresión en la memoria descriptiva debe interpretarse como indicativo de ningún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

Las realizaciones preferidas de esta invención se describen en el presente documento, incluido el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Las variaciones de esas realizaciones preferidas pueden hacerse evidentes para los expertos en la técnica al leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la técnica empleen tales variaciones según sea apropiado, y los inventores tienen la intención de que la invención se practique de otra manera que la descrita específicamente en este documento. En consecuencia, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del tema mencionado en las reivindicaciones adjuntas, de acuerdo a lo permitido por la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos está abarcada por la invención a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto inhibidor de Ras, o un profármaco del mismo en el que  $R_{14}$  es Q-U, de fórmula II, dicho compuesto inhibidor de Ras que tiene un índice de selectividad mayor que uno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



en el que:

10 R y  $R_0$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilamino y amino; o, R y  $R_0$  juntos son oxígeno con enlace doble;

n es 0, 1 o 2;

15 Y y  $Y'$  juntos son oxígeno con enlace doble;

$R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno y  $R_2$  se selecciona entre halógeno y alcoxi;

$R_7$  es hidrógeno;

20

$R_8$  es alquilo;

al menos dos de  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  y  $R_{16}$  son hidrógenos; al menos dos de  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  y  $R_{16}$  son hidroxilo; o al menos dos de  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  y  $R_{16}$  son alcoxi;

25

$R_{14}$  se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, amino y dialquilamino; o  $R_{14}$  es Q-U en el que U se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno, azufre, nitrógeno,  $OCH_2$ ,  $SCH_2$  y  $NHCH_2$ ; y Q se selecciona entre el grupo que consiste en PEG-CO, HCO y aminoácido; o Q y U juntos son un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre fosfonooxi, fosfonoalquilo, formiloxi, alquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, aminocarboniloxialquilo, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, heterociclilcarboniloxi, y heterociclilalquilcarboniloxi;

30

X es un alcoxi sustituido o  $NR'R''$ , en el que  $R'$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, hidroxialquilo, polihidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, arilalquilo, fenilo, indanilo, ciclopropanilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en los que el heterociclo del heterociclilo y el heterociclilalquilo se selecciona entre piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y N-morfolino, y en el que cualquiera de las estructuras cíclicas de  $R'$  puede estar sustituida o no sustituida con uno o más de halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino y sulfonamido, y  $R''$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilamino, cianoalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, alquilcarbonilalquilcarboniloxi y piridinilo;

40

para uso en un método de tratamiento de cáncer en un paciente cuyo cáncer se ha determinado que contiene una mutación activadora de Ras de un gen *ras*;

45

en el que dicho índice de selectividad es la relación numérica de la concentración de dicho compuesto para provocar una inhibición del crecimiento de una célula *in vitro* del 50%, seleccionada entre COLO 205, Caco-2 y HT-29, que carece de Ras activado con respecto a la concentración de dicho compuesto para provocar la inhibición del crecimiento de una célula *in vitro* del 50%, seleccionada de A549, HCT116 y SW480, que alberga Ras activado;

50

en el que el compuesto inhibidor de Ras, o un profármaco del mismo, de fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra solo o en combinación con al menos un agente adicional, que no sea un compuesto, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula II, seleccionado entre un agente anticancerígeno y radiación.

55

2. El compuesto, profármaco o sal para uso de la reivindicación 1, en el que  $R_2$  se selecciona entre flúor y metoxi.

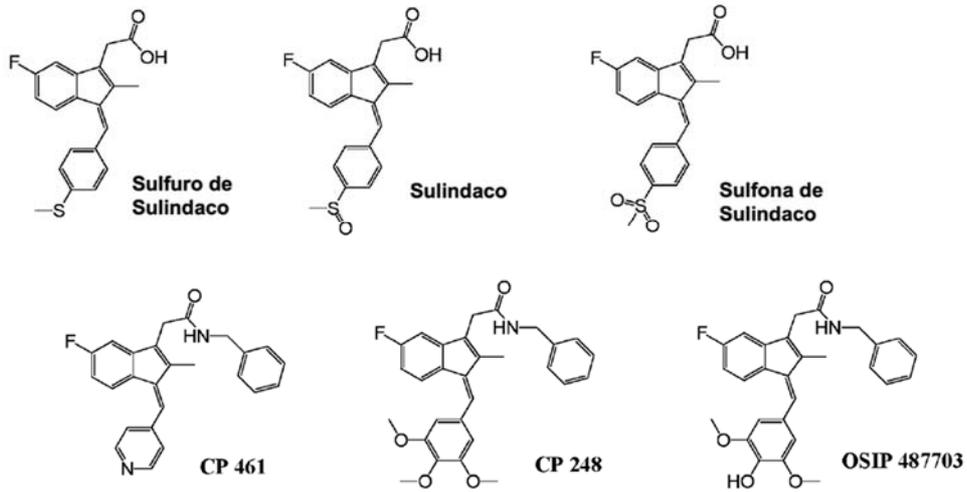
3. El compuesto o sal para uso de la reivindicación 1, en el que R<sub>14</sub> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, amino y dialquilamino.
- 5 4. El compuesto o sal para uso de la reivindicación 3, en el que R<sub>14</sub> se selecciona entre hidroxilo y amino.
5. El compuesto, profármaco o sal para uso de la reivindicación 1, en el que el heterociclo del heterociclilo y el heterociclilalquilo se selecciona entre piridinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.
- 10 6. El compuesto, profármaco o sal para uso de la reivindicación 1, en el que R' es fenilo o arilalquilo, opcionalmente sustituido en el fenilo o el arilo del arilalquilo por uno o más átomos de halógeno.
7. El compuesto o sal para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho índice de selectividad es al menos diez, opcionalmente en el que dicho índice de selectividad es al menos cien.
- 15 8. El compuesto, o un profármaco del mismo, para uso de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona entre:
- (Z)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il) acetamida (003),
- 20 (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-3-il)acetamida (004),
- (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-3-il-metil)acetamida (009),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-2-il-metil)acetamida (010),
- 25 (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-3-il-metil)acetamida (011),
- (Z)-N-bencil-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (015),
- 30 (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-2-il-metil)acetamida (028),
- (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-fenilacetamida (034),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-fenilacetamida (035),
- 35 (Z)-N-bencil-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-metilacetamida (148), y
- (Z)-N-bencil-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-metilacetamida (149),
- 40 o el isómero Z o E correspondiente, o un profármaco del mismo, o la sal del compuesto o profármaco.
9. El compuesto, o un profármaco del mismo, para uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:
- 45 (Z)-2-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-3-il)acetamida (004),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-2-il-metil)acetamida (010),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-(piridin-3-il-metil)acetamida (011),
- 50 (Z)-N-bencil-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)acetamida (015),
- (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metil-1H-inden-3-il)-N-fenilacetamida (035),
- 55 o el isómero Z o E correspondiente, o un profármaco del mismo, o la sal del compuesto o profármaco.
10. El compuesto, profármaco o sal para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el cáncer es metastásico, resistente a fármacos o resistente a radiación.
- 60 11. El compuesto, profármaco o sal para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto se administra al paciente en una cantidad efectiva que es menor o igual a aproximadamente 20 mg/kg (compuesto/peso corporal).
- 65 12. El compuesto, profármaco o sal para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto se administra al paciente en una cantidad requerida para provocar al menos una reducción del 10% en la masa de células cancerosas del cáncer de dicho paciente.

13. El profármaco o sal para uso de la reivindicación 1, en el que R<sub>14</sub> es Q-U en el que U se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno, azufre, nitrógeno, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub> y NHCH<sub>2</sub>; y Q se selecciona entre el grupo que consiste en PEG-CO, HCO y aminoácido; o Q y U juntos son un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre fosfonooxi, fosfonoalquiloxi, formiloxi, alquiloxi, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloalquiloxi, aminocarboniloalquiloxi, alquilsulfiniloxi, alquilsulfoniloxi, carbamato, carbamido, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, heterociclicarboniloxi, y heterociclicarboniloxi.
14. El profármaco para uso de la reivindicación 1, que se selecciona entre:
- Benzoato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (320),
- Nicotinato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (321),
- (2-(Dimetilamino)etil)carbamato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (323),
- Morfolin-4-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (324),
- (1-Metilpiperidin-4-il)carbamato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenil (325),
- 4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (326),
- 4-(1-Metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (327),
- Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (328),
- Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-3-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenoxi)metilo (329),
- Benzoato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (330),
- Nicotinato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (331),
- (2-(Dimetilamino)etil)carbamato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (333),
- Morfolin-4-carboxilato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (334),
- (1-Metilpiperidin-4-il)carbamato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (335),
- 4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (336),
- Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (338),
- Dihidrógeno fosfato de (Z)-4-((3-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenoxi)metilo (339),
- 4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-(fenilamino)etil)-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (351),
- 4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-3-(2-((3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)-2-metil-1H-inden-1-iliden)metil)-2,6-dimetoxifenilo (353), y
- 4-Metilpiperazin-1-carboxilato de (Z)-4-((5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-2-((piridin-2-il-metil)amino)etil)-1H-inden-1-iliden)

metil)-2,6-dimetoxifenilo (355),

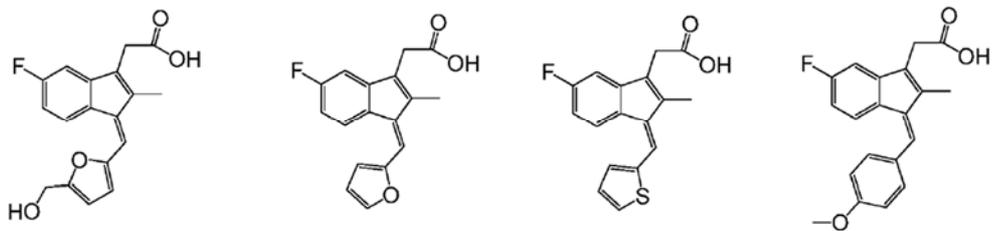
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 15. El compuesto, profármaco o sal para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el cáncer se selecciona entre cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer endocrino, cáncer uterino, cáncer de mama, cáncer de sarcoma, cáncer gástrico, cáncer hepático, cáncer esofágico, cáncer del sistema nervioso central, cáncer cerebral, cáncer hepático, cáncer de línea germinal, linfoma y leucemia, opcionalmente en el que el cáncer es cáncer pancreático,
- 10 cáncer colorrectal y cáncer de pulmón; y/o en el que el cáncer alberga Ras hiperactivo.



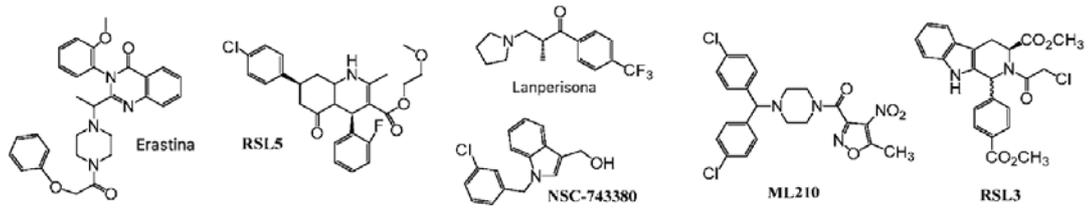
ESTADO DE LA TÉCNICA

FIG. 1



ESTADO DE LA TÉCNICA

FIG. 2



ESTADO DE LA TÉCNICA

FIG. 3

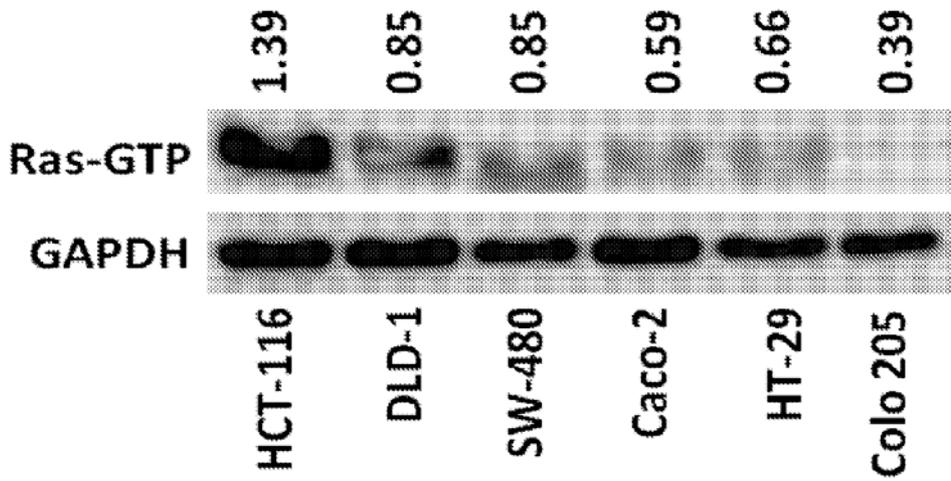
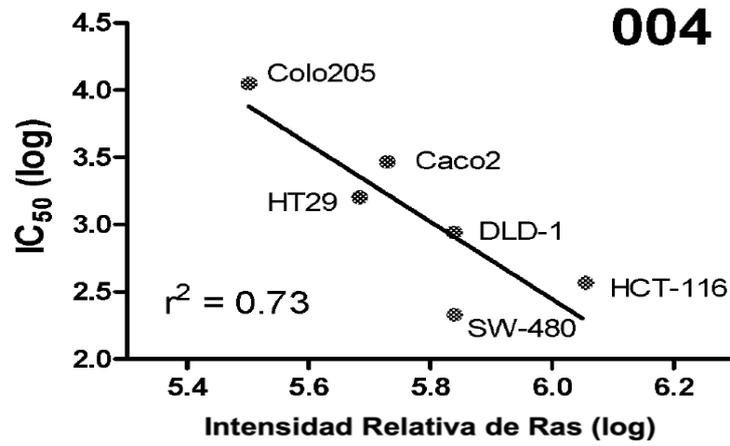
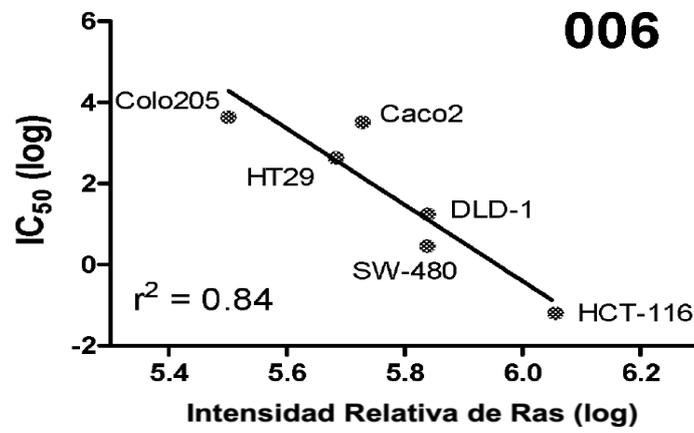


FIG. 4



**FIG. 5A**



**FIG. 5B**

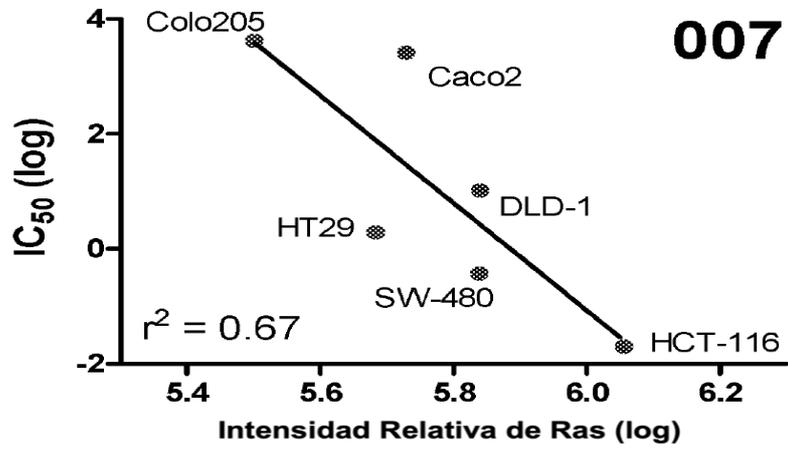


FIG. 5C

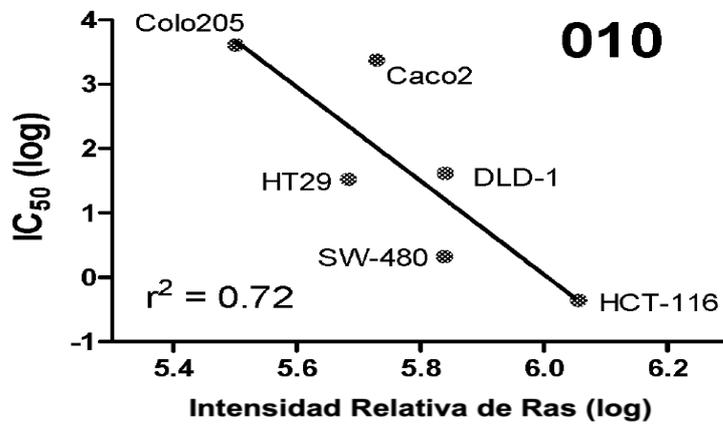


FIG. 5D

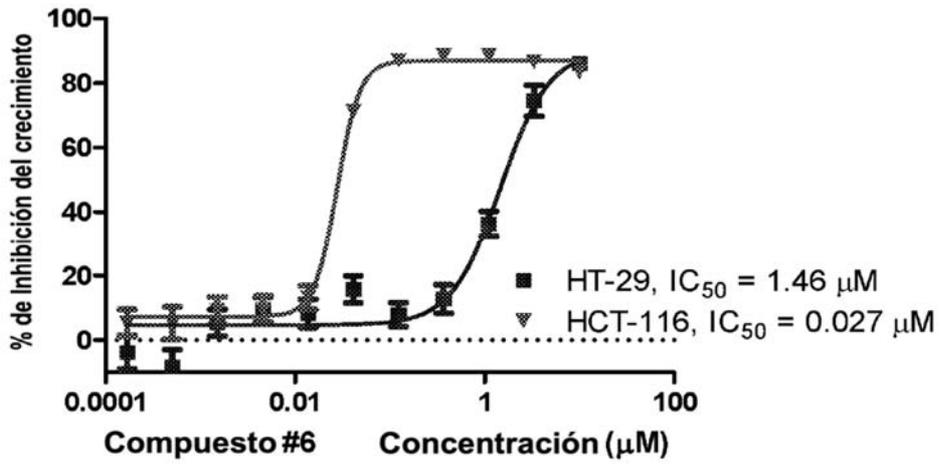


FIG. 6A

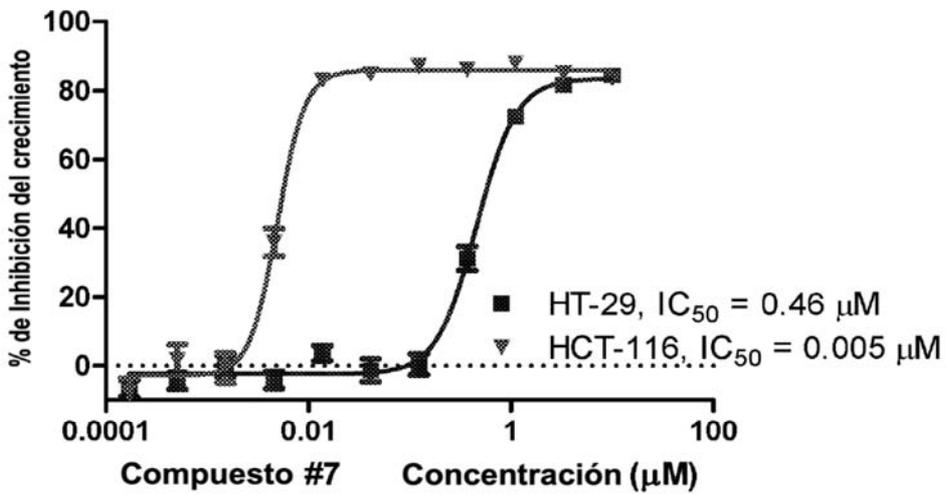


FIG. 6B

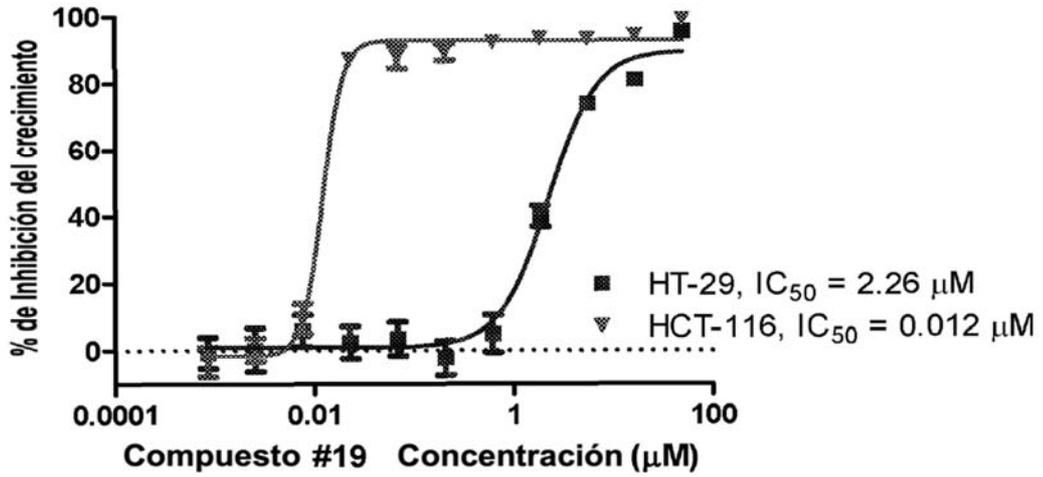


FIG. 6C

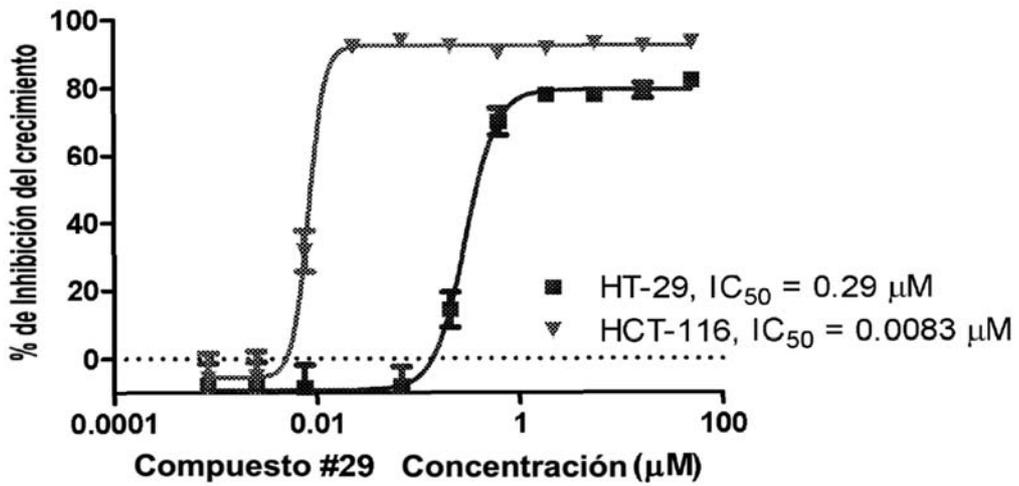


FIG. 6D

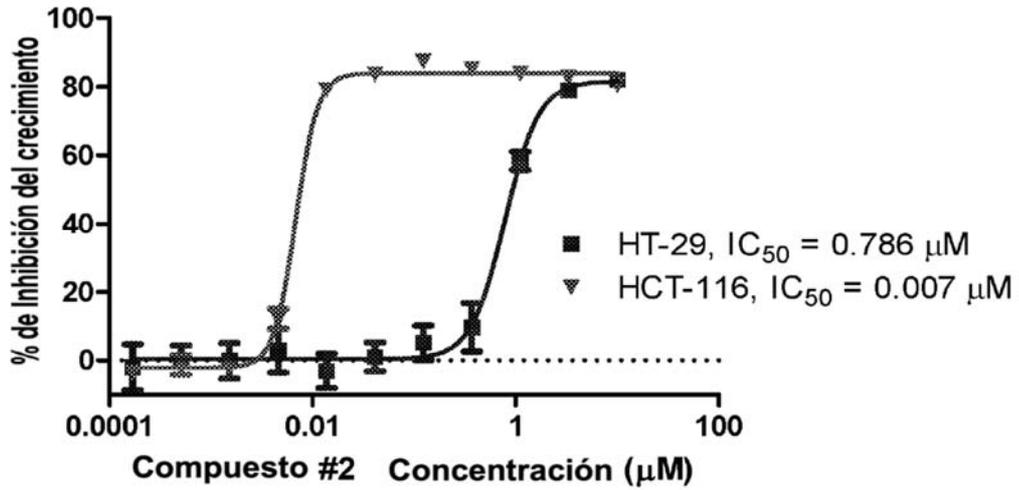


FIG. 6E

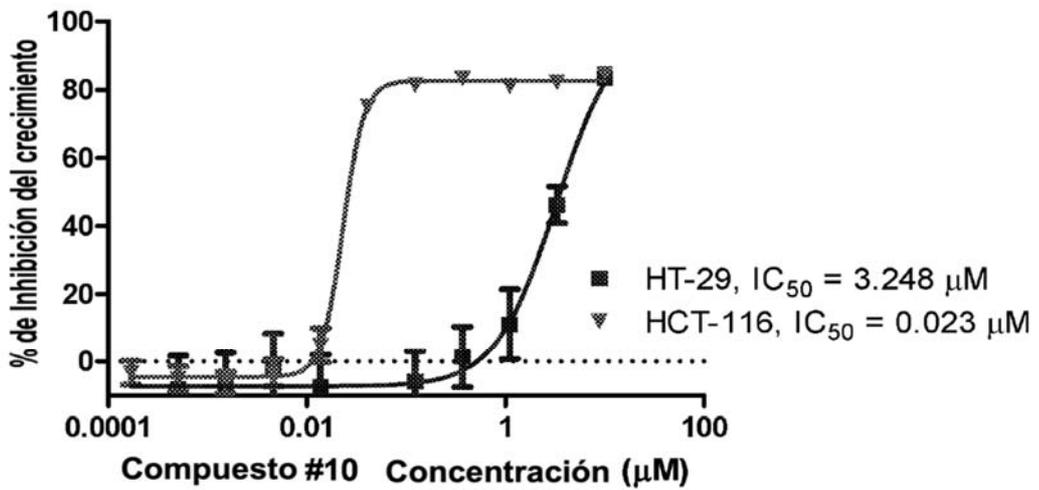


FIG. 6F

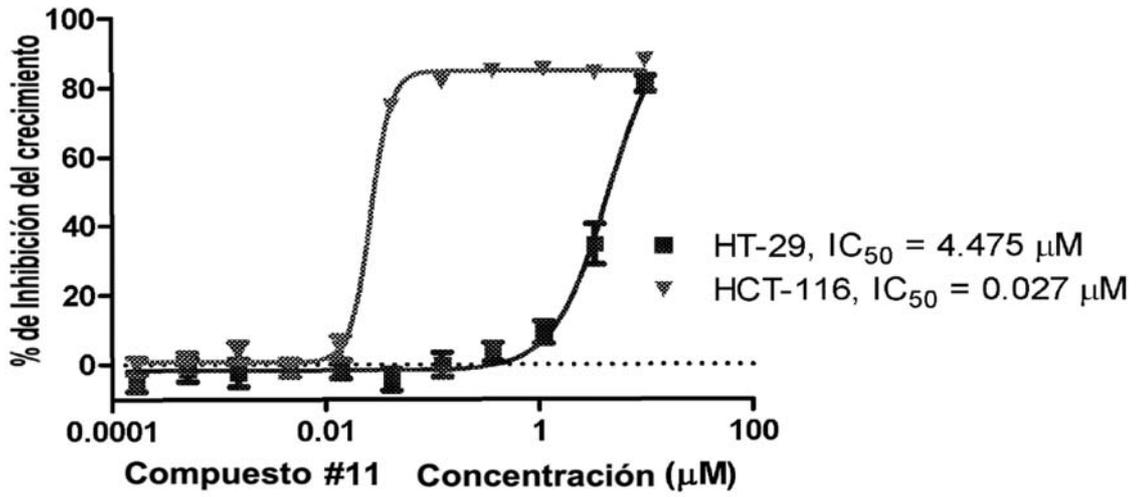


FIG. 6G

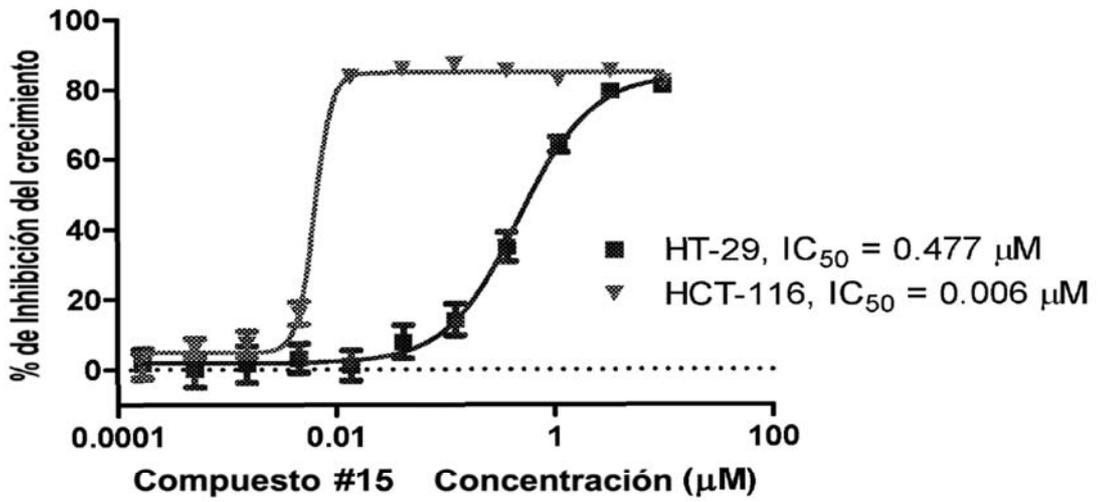


FIG. 6H

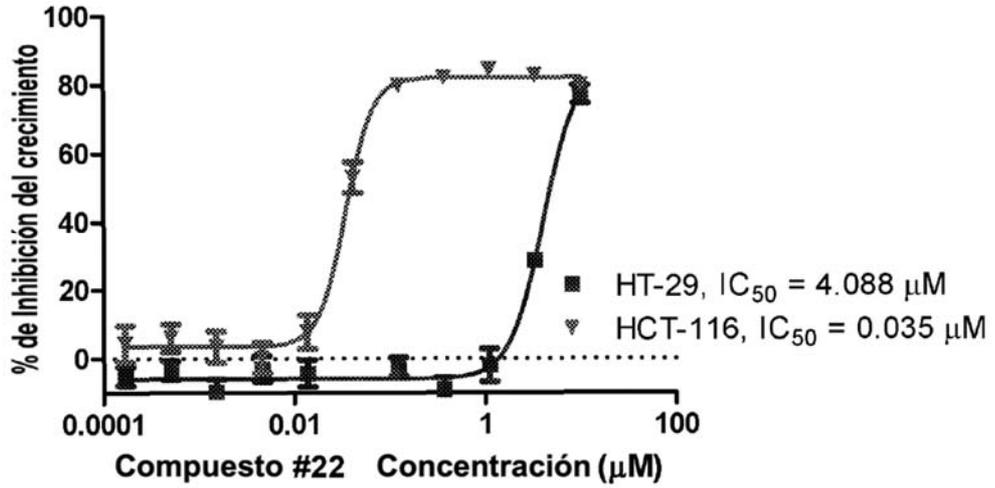


FIG. 6I

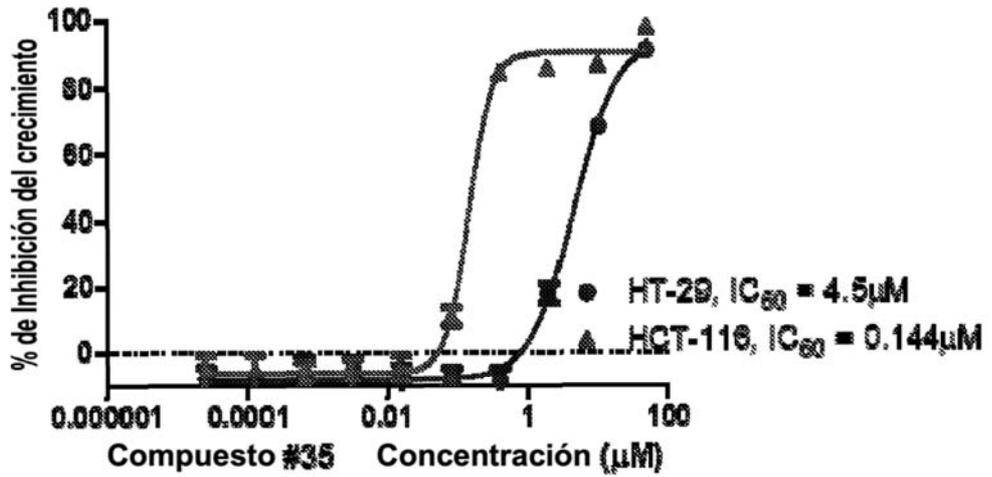


FIG. 6J

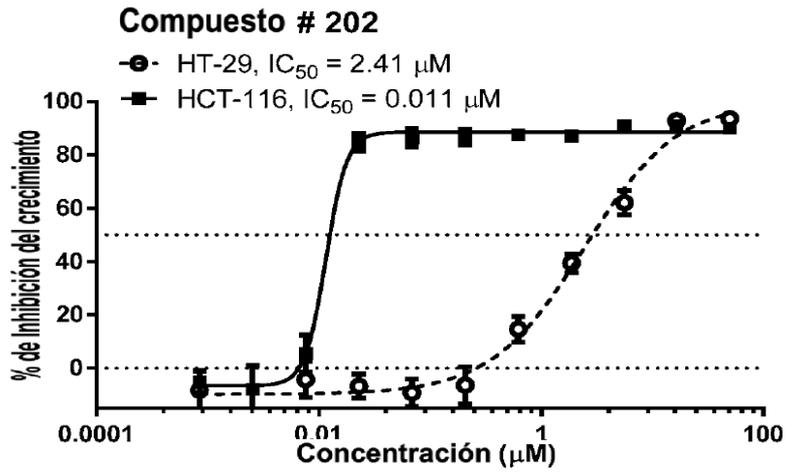


FIG. 6K

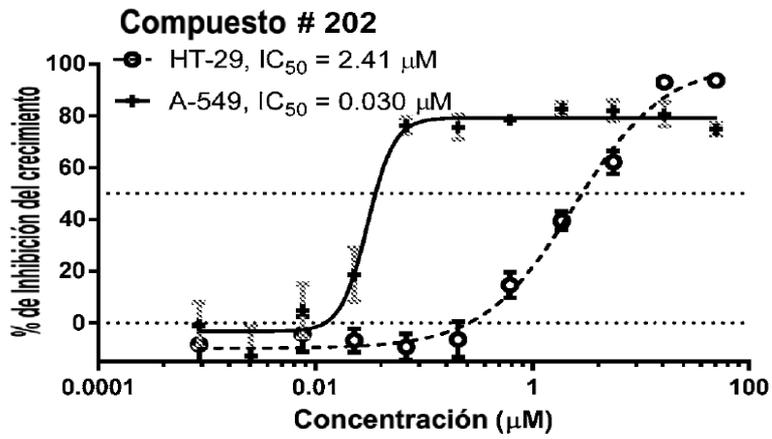


FIG. 6L

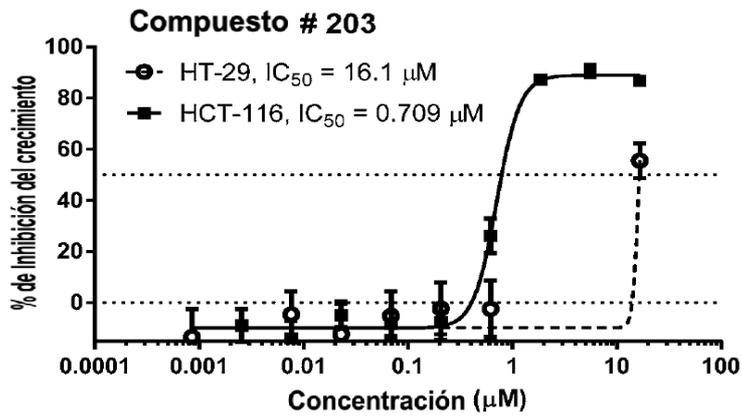


FIG. 6M

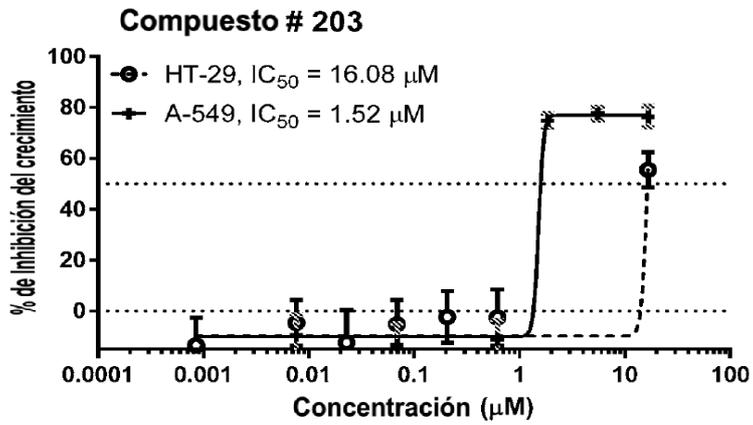


FIG. 6N

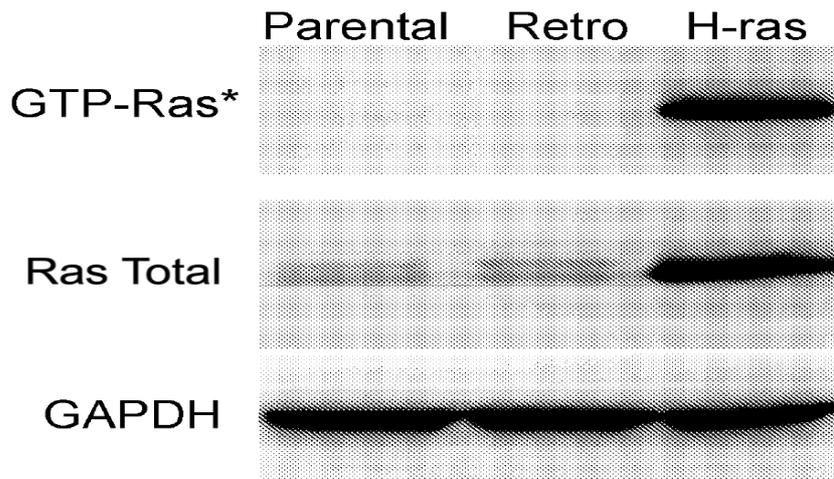
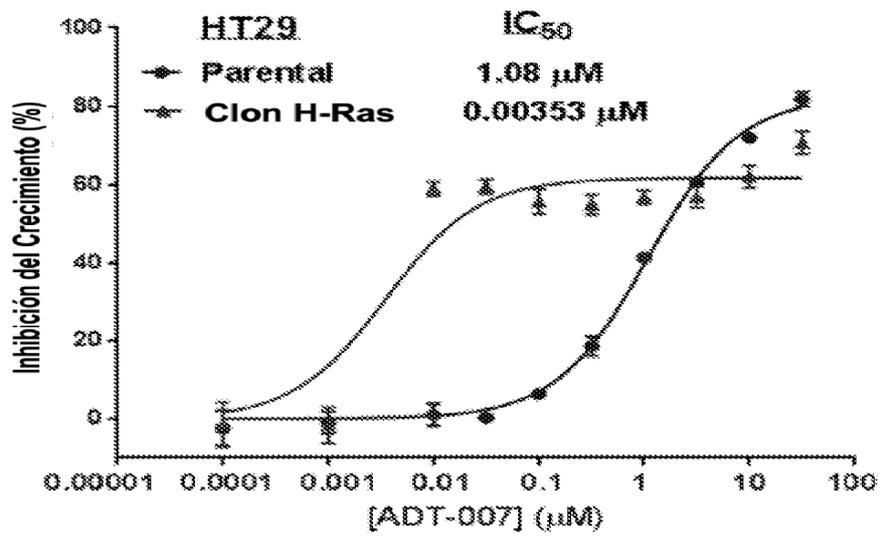


FIG. 7A

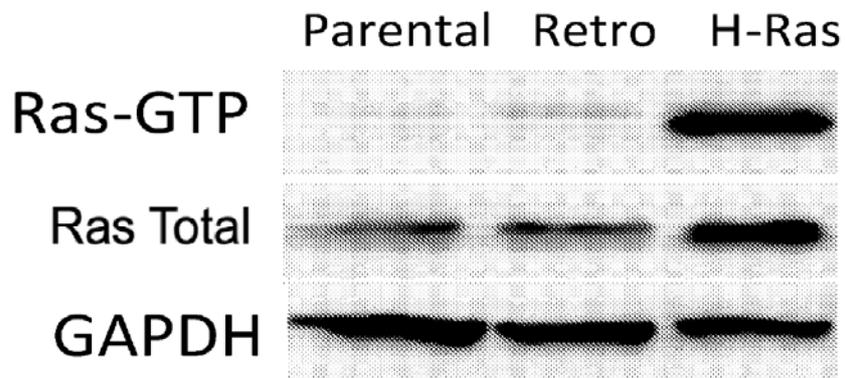
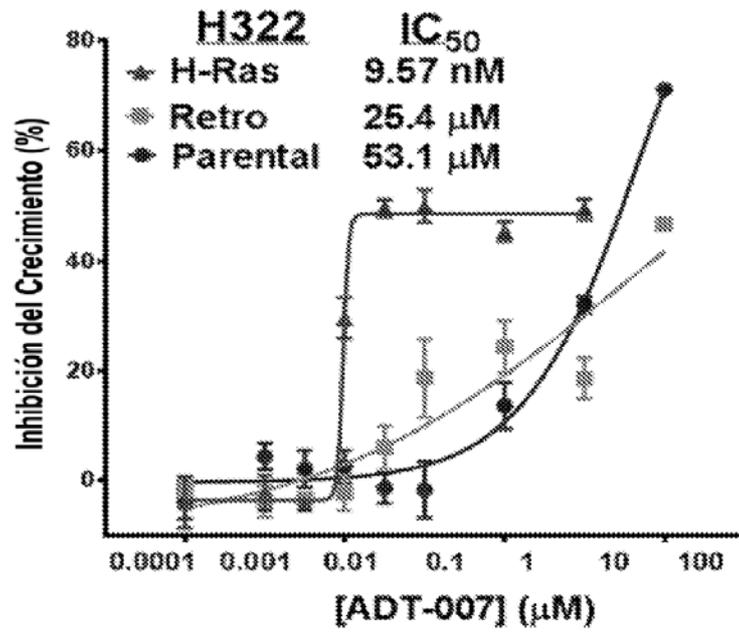


FIG. 7B

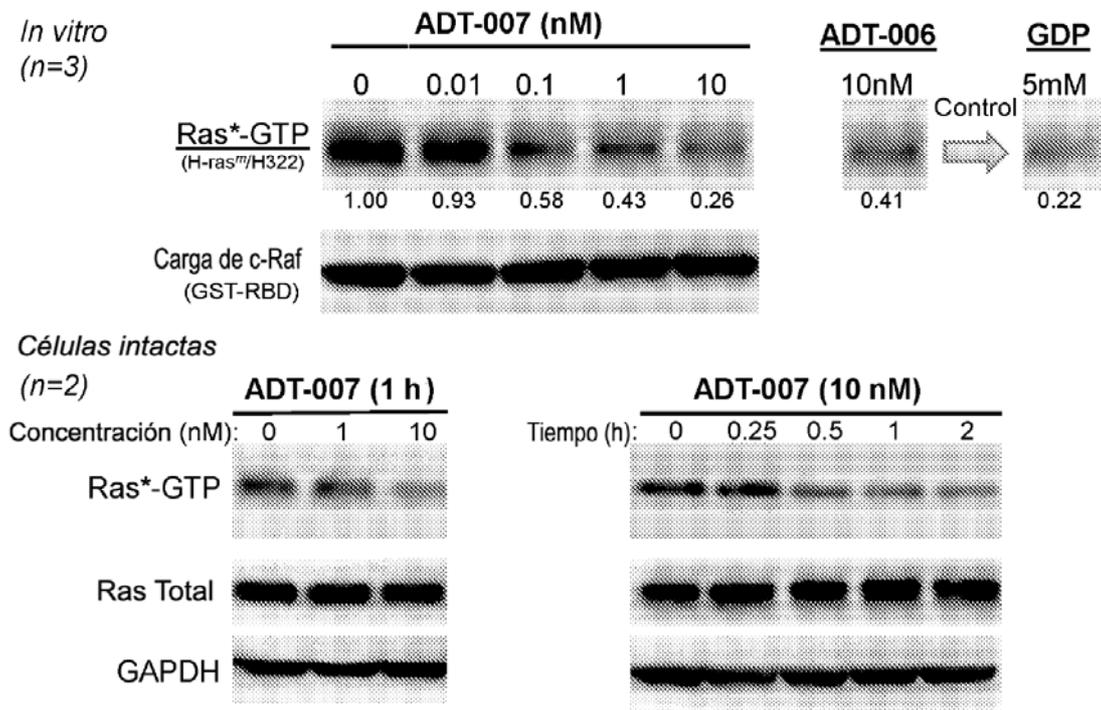


FIG. 8

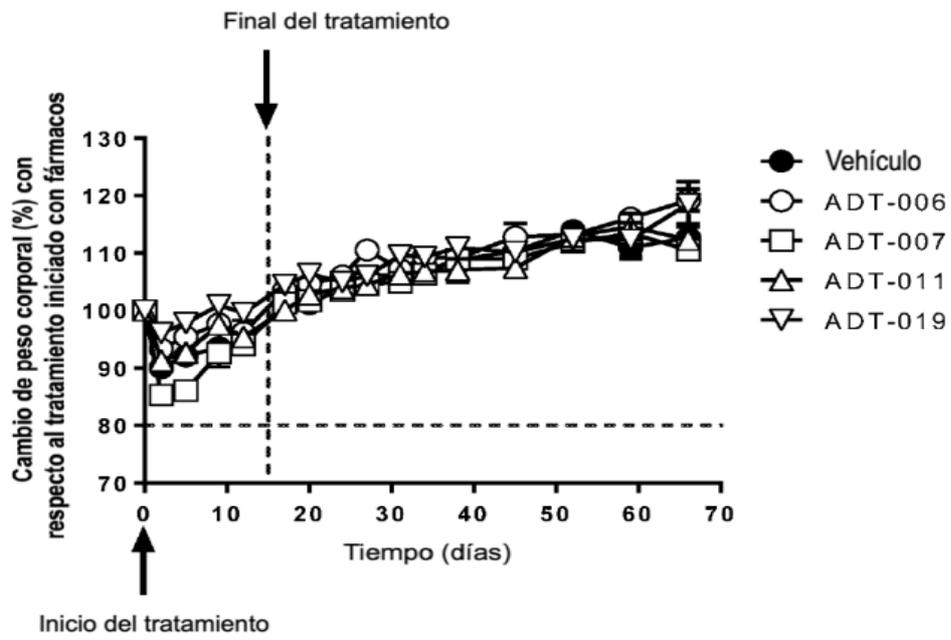


FIG. 9

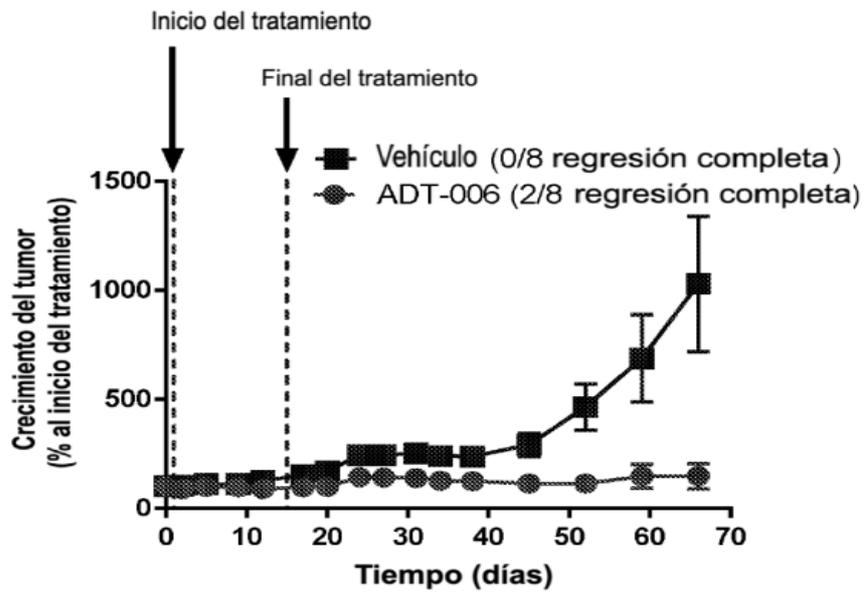


FIG. 10A

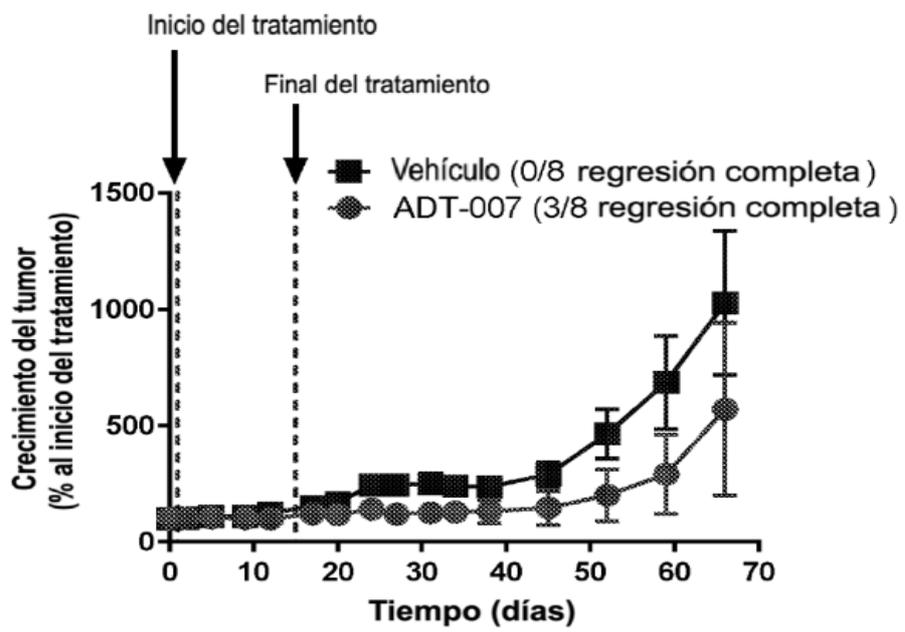


FIG. 10B

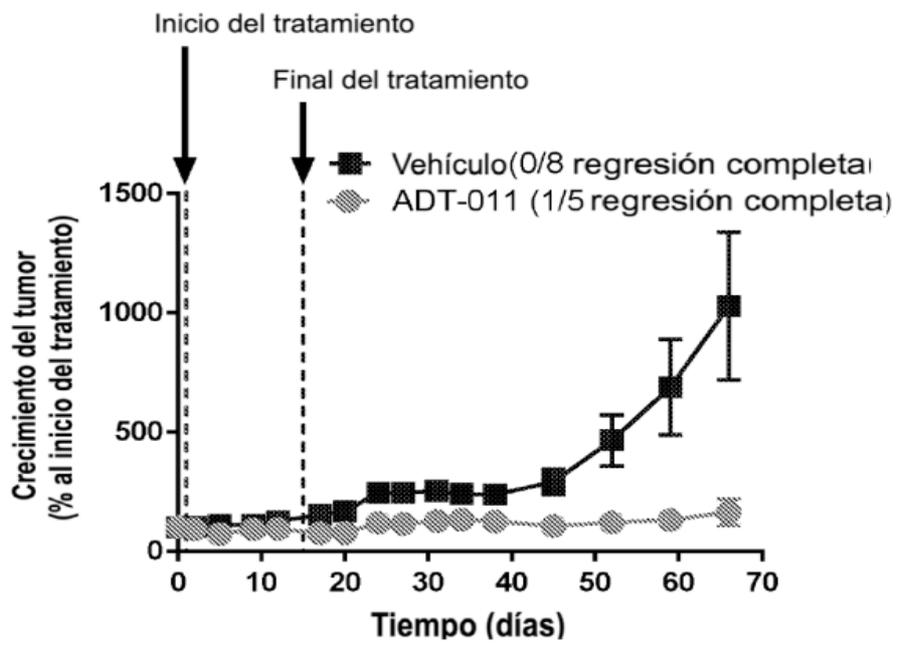


FIG 10C

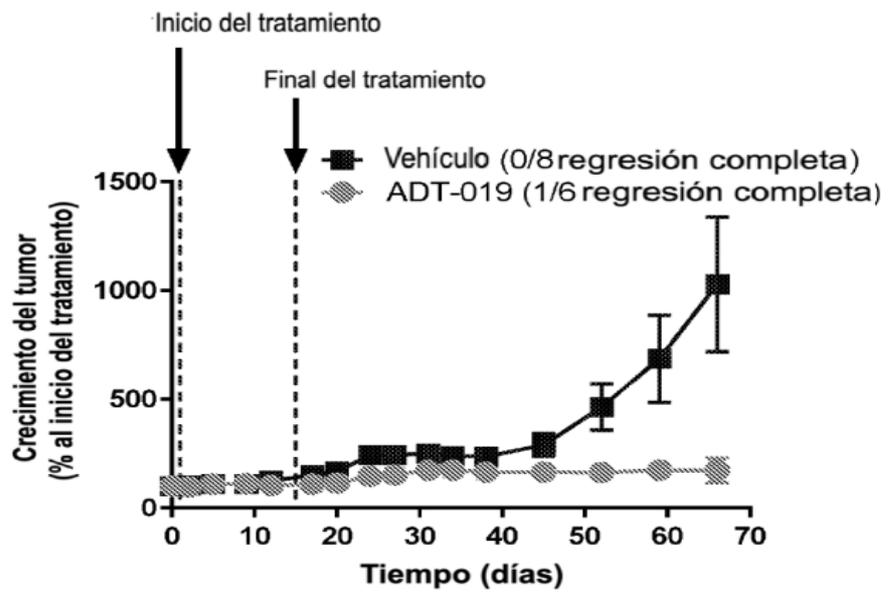


FIG. 10D

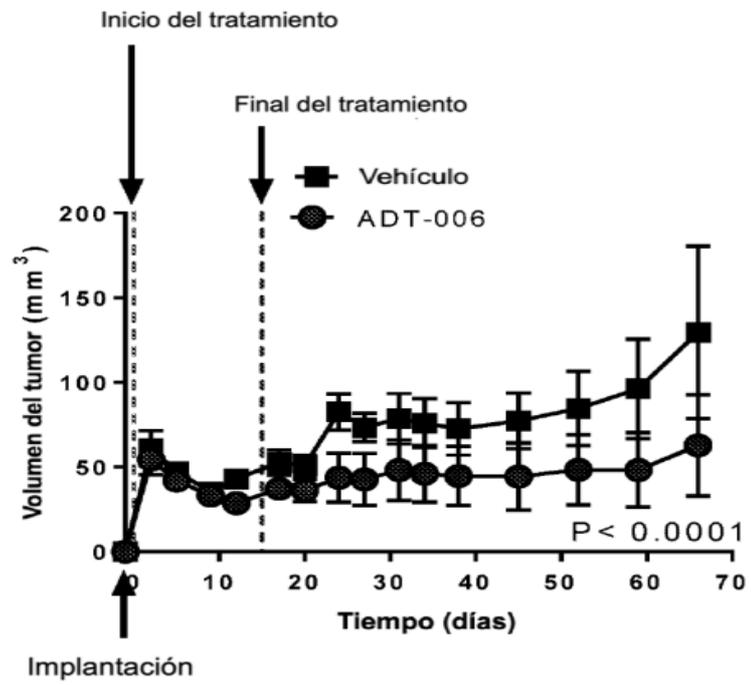


FIG. 10E

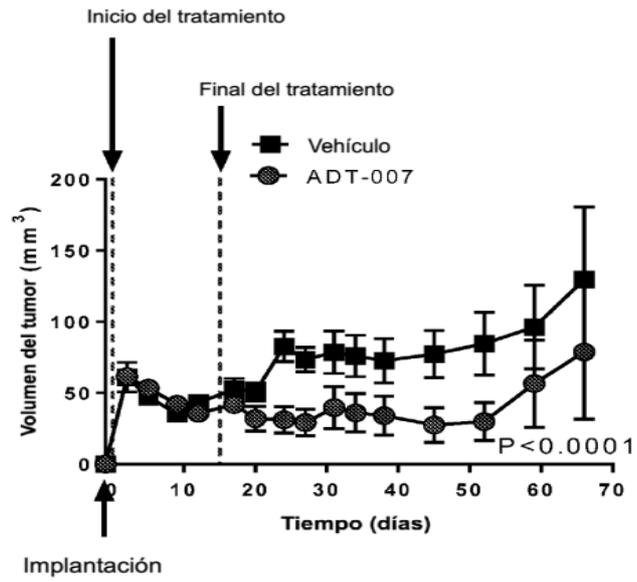


FIG. 10F

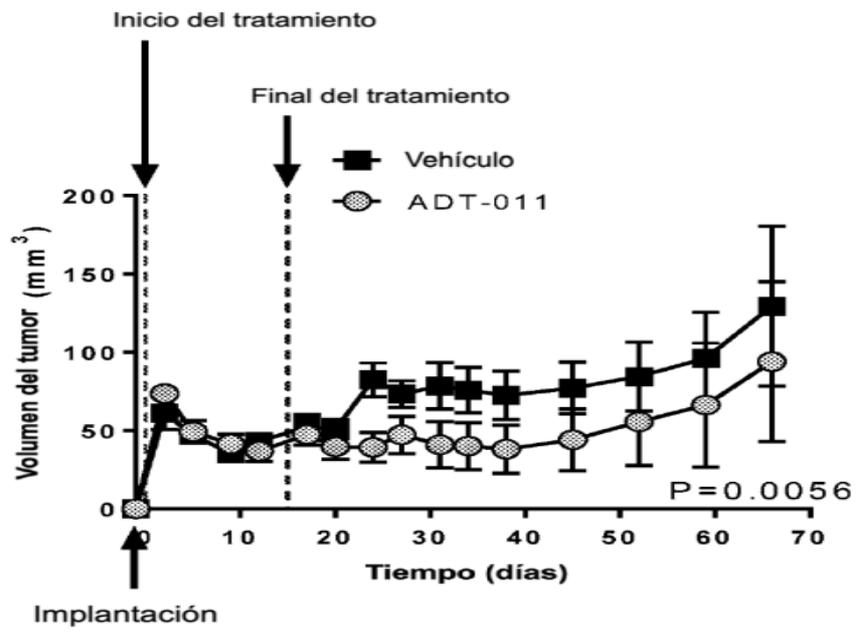


FIG. 10G

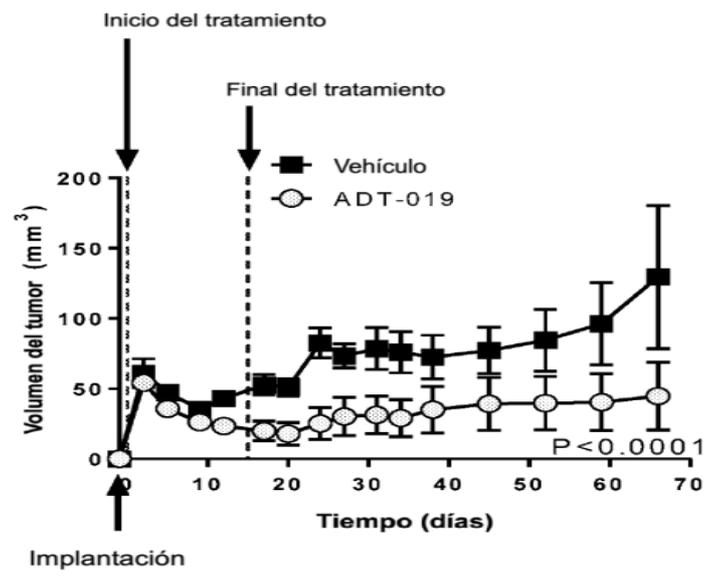


FIG. 10H