



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 354 182**

(51) Int. Cl.:  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**C07D 211/48** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07760859 .4**  
(96) Fecha de presentación : **18.04.2007**  
(97) Número de publicación de la solicitud: **2012786**  
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2009**

(54) Título: **Piridona sulfonamidas y piridona sulfamidas como inhibidores de MEK.**

(30) Prioridad: **18.04.2006 US 793129 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.03.2011**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.03.2011**

(73) Titular/es: **ARDEA BIOSCIENCES, Inc.**  
**4939 Directors Place**  
**San Diego, California 92121, US**

(72) Inventor/es: **Yan, Shunqi;**  
**Hong, Zhi;**  
**Chow, Suetying;**  
**Koh, Yung-Hyo y**  
**Vernier, Jean-Michel**

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 354 182 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).

- 1 -

## DESCRIPCION

**PIRIDONA SULFONAMIDAS Y PIRIDONA SULFAMIDAS COMO  
INHIBIDORES DE MEK**

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a N-(*ortofenilaminodihidropiridil*)sulfonamidas y N-(*ortofenilaminodihidropiridil*),N'-alquilsulfamidas que  
10 son inhibidoras de MEK y son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, cáncer y otras enfermedades hiperproliferativas.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

Los oncogenes - genes que contribuyen a la producción de cánceres - son generalmente formas mutadas de ciertos genes celulares normales ("protooncogenes"). Los oncogenes a menudo codifican versiones anormales de componentes de la ruta de señalización, tales como tirosina  
20 cinasas receptoras, serina-treonina cinasas, o moléculas de señalización aguas abajo. Las moléculas de señalización aguas abajo centrales son las proteínas Ras, que están ancladas en las superficies internas de membranas citoplásmicas, y que hidrolizan trifosfato de guanosina  
25 (GTP) unido a difosfato de guanosina (GDP). Cuando son activados por un factor de crecimiento, los receptores de factores de crecimiento inician una cadena de reacciones que conducen a la activación de la actividad de intercambio  
30 del nucleótido de guanina en Ras. Ras se alterna entre un estado "encendido" activo, con un GTP unido (en lo sucesivo "Ras.GTP"), y un estado "apagado" inactivo, con

- 2 -

un GDP unido. El estado "encendido" activo, Ras.GTP, se une a y activa proteínas que controlan el crecimiento y la diferenciación de células.

Por ejemplo, en la "cascada de proteína cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasa)", Ras.GTP conduce a la  
5 activación de una cascada de serina/treonina cinasas. Uno de varios grupos de cinasas que se sabe que requiere una Ras.GTP para su propia activación es la familia Ras. Las proteínas Ras activan "MEK1" y "MEK2", abreviaturas para  
10 cinasas activadoras de ERK activadas por mitógenos (en las que ERK es proteína cinasa regulada por la señal extracelular, otra denominación para MAPK). MEK1 y MEK2 son serina/treonina y tirosina proteína cinasas de función dual, y también se conocen como MAP cinasa cinasas. De  
15 este modo, Ras.GTP activa Raf, que activa MEK1 y MEK2, que activan MAP cinasa (MAPK). La activación de MAP cinasa por mitógenos parece que es esencial para la proliferación, y la activación constitutiva de esta cinasa es suficiente para inducir la transformación celular. El  
20 bloqueo de la señalización de Ras aguas abajo, como mediante uso de una proteína Raf-1 negativa dominante, puede inhibir completamente la mitogénesis, inducida de receptores de la superficie celular o de mutantes de Ras oncogénicos.

25 La interacción de Raf y Ras es una etapa reguladora clave en el control de la proliferación celular. Hasta la fecha, no se han identificado sustratos de MEK distintos de MAPK; sin embargo, informes recientes indican que MEK también puede ser activada por otras proteínas de señal  
30 aguas arriba, tales como MEK cinasa o MEKK1 y PKC. La MAPK activada se transloca y se acumula en el núcleo, donde puede fosforilar y activar factores de transcrip-

- 3 -

ción tales como Elk-1 y Sapla, conduciendo la expresión potenciada de genes tales como aquel para c-fos.

Una vez activada, Raf y otras cinasas fosforilan MEK en dos restos de serina vecinos, S<sup>218</sup> y S<sup>222</sup> en el caso  
5 de MEK-1. Estas fosforilaciones son necesarias para la activación de MEK como una cinasa. A su vez, MEK fosforila la MAP cinasa en dos restos separados por un único aminoácido: una tirosina, Y<sup>185</sup>, y una treonina, T<sup>183</sup>. Parece que MEK se asocia fuertemente con MAP cinasa antes de  
10 fosforilarla, sugiriendo que la fosforilación de MAP cinasa por MEK puede requerir una fuerte interacción previa entre las dos proteínas. Dos factores - la especificidad no habitual de MEK y su requisito de una fuerte interacción con MAP cinasa antes de la fosforilación - sugieren  
15 que el mecanismo de acción de MEK puede diferir suficientemente de los mecanismos de otras proteína cinasas para permitir inhibidores selectivos de MEK. Posiblemente, tales inhibidores operarían a través de mecanismos alostéricos en lugar de a través del mecanismo más habitual que  
20 implica el bloqueo de un sitio de unión a ATP.

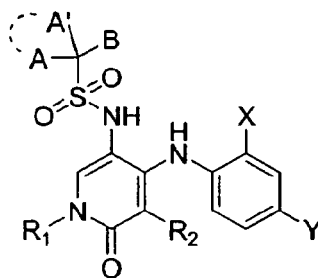
De este modo, MEK1 y MEK2 son dianas validadas y aceptadas para terapias antiproliferativas, incluso cuando la mutación oncogénica no afecta a la estructura o expresión de MEK. Véanse, por ejemplo, las publicaciones de  
25 patentes U.S. 2003/0149015 de Barrett et al. y 2004/0029898 de Boyle et al.

#### **SUMARIO DE LA INVENCION**

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

Esta invención también proporciona compuestos de

fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco de los mismos:



5

fórmula I

en la que

10

B es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; en el que dicho alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, oxi, amina y amina sustituida;

15

A y A' son, cada uno independientemente, H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; en los que cada alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, oxi, amina y amina sustituida; o

20

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

25

- halógeno;
- X e Y son, cada uno independientemente, halógeno, metilo, SCH<sub>3</sub> o trifluorometilo;
- 5 R<sub>1</sub> es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno de C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> o alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno o alquino está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de
- 10 halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo, y uno o dos átomos de carbono anulares de dichos grupos cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos por, independientemente, O, N, o S; o
- 15 R<sub>1</sub> es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 átomos, grupo el cual puede ser saturado, insaturado o aromático, que contiene 1-5 heterátomos seleccionados independientemente de O, N, y S; grupo heterocíclico el cual está opcionalmente sustituido con
- 20 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo; y
- 25 R<sub>2</sub> es H, halógeno, hidroxilo, azido, ciano, cianometilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno de C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> o alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno o alquino está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de
- 30 halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, ciano-

- 6 -

nometilo, nitro, azido, trifluorometilo y fenilo.

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

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X es halógeno e Y es CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, o CF<sub>3</sub>.

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

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X e Y son  
15 ambos halógeno.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X es CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, o CF<sub>3</sub>, e Y es halógeno.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X e Y son  
20 halógeno, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X, Y, y R<sub>2</sub>  
25 son halógeno, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X e Y son  
halógeno, R<sub>2</sub> es H, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente  
30 sustituido como se describe anteriormente.

En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el

que X, Y, y R<sub>2</sub> son halógeno, R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(A)A' es ciclopropilo, y B es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que ciclopropilo y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

5           En otra realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es H o metilo, R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(A)A' es ciclopropilo, y B es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que ciclopropilo y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están op-  
10           cionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

          En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X, Y, y R<sub>2</sub> son halógeno, R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(A)A' es ciclobutilo, y B es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el  
15           que alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.

          En otra realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es H, R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
20           C(A)A' es ciclobutilo, y B es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que ciclobutilo y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

          En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el  
25           que X, Y, y R<sub>2</sub> son halógeno, R<sub>1</sub> es alquenoilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C(A)A' es ciclopropilo, y B es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido co-  
mo se describe anteriormente.

          En otra realización subgenérica más específica, la  
30           invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es H o metilo, R<sub>1</sub> es furilo, pirrolilo, o tienilo, C(A)A' es ciclopropilo, y B es H o



alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que ciclopropilo y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X, Y, y R<sub>2</sub> son halógeno, R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(A)A' es ciclopentilo, y B es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que ciclobutilo y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

En otra realización subgenérica más específica, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es H o metilo, R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(A)A' es ciclobutilo, y B es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que ciclobutilo y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)A' es ciclobutilo, B es dihidroxi-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciclobutilo y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> los cuales están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)A' es ciclobutilo, B es dihidroxi-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclobutilo y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> los cuales están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es dihidroxi-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con fluorometilo, difluorometilo o

trifluorometilo.

En otra realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es dihidroxi-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido con fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es monohidroxi-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupos alquilo y ciclopropilo los cuales están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es monohidroxi-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupos alquilo y ciclopropilo los cuales están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es monohidroxi-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, grupos alquilo y ciclopropilo los cuales están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que X es CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, o F; Y es halógeno; R<sub>2</sub> es halógeno; C(A)A' es ciclopropilo; B es H o dihidroxi-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, estando todos los grupos alquilo opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

En otra realización subgenérica, la invención pro-

porciona un compuesto de fórmula I, en el que X e Y son halógeno,  $R_2$  es halógeno,  $C(A)A'$  es ciclopropilo, B es dihidroxi-alquilo de  $C_1-C_6$  y  $R_1$  es alquilo de  $C_1-C_4$ , estando todos los grupos alquilo opcionalmente sustituidos  
5 como se describe anteriormente.

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

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

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

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

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

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

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

20 En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, uno de X e Y es metilo,  $SCH_3$  o trifluorometilo.

25 En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, X e Y son independientemente metilo,  $SCH_3$  o trifluorometilo.

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

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

En realizaciones posteriores o adicionales del com-

puesto de fórmula I, A y A', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopentilo.

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

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, R<sub>1</sub> es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, R<sub>1</sub> es H.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, R<sub>1</sub> es cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, R<sub>1</sub> es cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, R<sub>1</sub> es cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el

que un átomo de carbono anular es sustituido por O, N, o S.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I,  $R_1$  es cicloalquilo de  $C_3-C_6$ , en el que un átomo de carbono anular es sustituido por O, N, o S opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$ , ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I,  $R_1$  es cicloalquilo de  $C_3-C_6$ , en el que dos átomos de carbono anulares están sustituidos por O, N, o S.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I,  $R_1$  es cicloalquilo de  $C_3-C_6$ , en el que dos átomos de carbono anulares están sustituidos por O, N, o S opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$ , ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I,  $R_2$  es H, halógeno, o alquilo de  $C_1-C_3$ .

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I,  $R_2$  es H.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I,  $R_2$  es halógeno.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I,  $R_2$  es alquilo de  $C_1-C_3$ .

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I,  $R_1$  es un grupo heterocíclico de 5 átomos, grupo el cual puede ser saturado, insaturado o

aromático, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, y S.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I,  $R_1$  es un grupo heterocíclico de 6  
5 átomos, grupo el cual puede ser saturado, insaturado o aromático, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, y S.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I,  $R_1$  es furilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo,  
10 pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolilo, piperidinilo, piridilo, o tienilo.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, en los que cada ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, hidroxilo, y halógeno, y  $R_1$  es un grupo heterocíclico de 5 átomos, grupo el cual puede ser saturado, insaturado o aromático, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, y S.  
20

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, en los que cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, hidroxilo, y halógeno, y  $R_1$  es un  
25 grupo heterocíclico de 6 átomos, grupo el cual puede ser saturado, insaturado o aromático, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, y S.  
30

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, en los que cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, hidroxilo, y halógeno, y R<sub>1</sub> es furilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolilo, piperidinilo, piridilo, o tienilo.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, R<sub>1</sub> es alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, en los que cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, hidroxilo, y halógeno, y R<sub>1</sub> es alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido

con uno grupo hidroxí, alcoxi, oxi, amina o amina sustituida.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido  
5 con un grupo hidroxí.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido con un grupo alcoxi.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido  
10 con un grupo oxi.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido con un grupo amina o amina sustituida.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido  
15 con dos grupos hidroxí.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido.  
20

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido con un grupo hidroxí.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, B es alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido  
25 con dos grupos hidroxí.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, en los que cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente  
30 sustituido con uno o dos grupos seleccionados indepen-



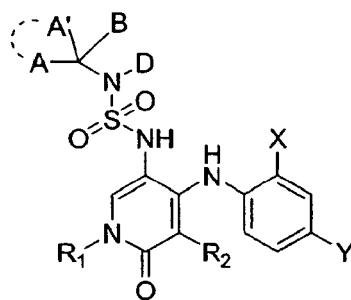
dientemente de metilo, hidroxilo, y B es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, en los que cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, hidroxilo, y B es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido con un grupo hidroxilo.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, en los que cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, hidroxilo, y B es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido con dos grupos hidroxilo.

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula I, A y A' son, cada uno independientemente, H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, en los que cada alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está independiente y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, y cada alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> está independiente y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo.

Esta invención también proporciona compuestos de fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco de los mismos:



fórmula II

5 en la que

B es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; en el que dicho alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, oxi, amina y amina sustituida;

A y A' son, cada uno independientemente, H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; en los que cada alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, oxi, amina y amina sustituida; o

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

25 X e Y son, cada uno independientemente, halógeno, me-  
tilo, SCH<sub>3</sub> o trifluorometilo;

R<sub>1</sub> es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,

alquenilo de  $C_2-C_6$ , cicloalquenilo de  $C_5-C_6$  o alquinilo de  $C_2-C_6$ ;

5 en el que cada uno de dichos grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo y alquinilo está opcionalmente sustituido con 1-3  
sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$ , ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo, y uno  
10 o dos átomos de carbono anulares de dichos grupos cicloalquilo de  $C_3-C_6$  están opcionalmente sustituidos por, independientemente, O, N, o S;  
o

$R_1$  es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 átomos, grupo  
15 el cual puede ser saturado, insaturado o aromático, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, y S, grupo heterocíclico el cual está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados inde-  
20 pendientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$ , ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo;

$R_2$  es H, halógeno, hidroxilo, azido, ciano, cianometilo, alquilo de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_6$ ,  
25 alquenilo de  $C_2-C_6$ , cicloalquenilo de  $C_5-C_6$  o alquinilo de  $C_2-C_6$ , en el que cada uno de dichos grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo y alquinilo está opcionalmente  
30 sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi de  $C_1-C_4$ , ciano, cianometilo, nitro, azido,

- 19 -

trifluorometilo y fenilo; y  
D es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En una realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son  
5 ambos halógeno.

En otra realización subgenérica, está invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que D es H o metilo.

10 En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X es halógeno e Y es CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, o CF<sub>3</sub>.

En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el  
15 que D es H o metilo, X es F, e Y es Br o I.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que D es etilo y X e Y son ambos halógeno.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X es CH<sub>3</sub>,  
20 CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, o CF<sub>3</sub>, e Y es halógeno.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son halógeno, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.  
25

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X, Y, y R<sub>2</sub> son halógeno, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.

30 En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es H, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente

sustituido como se describe anteriormente.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es metilo, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.

En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X, Y, y R<sub>2</sub> son halógeno, R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(A)A' es ciclopropilo, y B es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que ciclopropilo y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

En otra realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es H o metilo, R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(A)A' es ciclopropilo, y B es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que ciclopropilo y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X, Y, y R<sub>2</sub> son halógeno, R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(A)A' es ciclobutilo, y B es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que ciclobutilo y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

En otra realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es H, R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(A)A' es ciclobutilo, y B es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que ciclobutilo y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X, Y, y R<sub>2</sub> son halógeno, R<sub>1</sub> es alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,

C(A)A' es ciclopropilo, y B es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ciclopropilo, y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

5           En otra realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es H o metilo, R<sub>1</sub> es furilo, pirrolilo, o tienilo, C(A)A' es ciclopropilo, y B es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que ciclopropilo y alquilo de C<sub>1</sub>-  
10 C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

          En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X, Y, y R<sub>2</sub> son halógeno, R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
15 C(A)A' es ciclopentilo, y B es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que ciclopentilo y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

          En otra realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el  
20 que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es H o metilo, R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(A)A' es ciclobutilo, y B es H o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.

          En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son  
25 halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)A' es ciclobutilo, B es dihidroxi-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.

          En una realización subgenérica más específica, la  
30 invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)A' es ciclobutilo, B es dihidroxi-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y R<sub>1</sub> es alquilo

de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es dihidroxi-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

En otra realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es dihidroxi-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido con fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son halógeno; R<sub>2</sub> es halógeno; C(A)A' es ciclopropilo; B es monohidroxi-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; D es H o metilo; y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son halógeno; R<sub>2</sub> es halógeno; C(A)A' es ciclopropilo; B es monohidroxi-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; D es H o metilo; y R<sub>1</sub> es cicloalquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.

En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es monohidroxi-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.

En otra realización subgenérica, la invención pro-

porciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)(A')B es etilo, D es etilo, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.

5           En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)(A')B es metilo, D es metilo, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.

10           En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es monohidroxialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, D es metilo, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.  
15

          En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X es CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, o F, Y es halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es H o dihidroxialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.  
20

          En otra realización subgenérica, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que X e Y son halógeno, R<sub>2</sub> es halógeno, C(A)A' es ciclopropilo, B es dihidroxialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.  
25

          En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, D es H o metilo.

          En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, D es etilo, n-propilo, o isopropilo.  
30

          En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, D es H.



En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, D es metilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, D es etilo.

5 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, D es n-propilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, D es isopropilo.

10 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, C(A)(A')B es metilo o etilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, C(A)(A')B es metilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, C(A)(A')B es etilo.

15 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, C(A)(A')B es metilo y D es metilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, C(A)(A')B es metilo y D es etilo.

20 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, C(A)(A')B es etilo y D es metilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, C(A)(A')B es etilo y D es etilo.

25 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, A y A', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, hidroxilo, y halógeno.

30 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, A y A', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independiente-

mente de metilo, hidroxí, y halógeno.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, A y A', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclobutilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, hidroxí, y halógeno.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, A y A', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopentilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, hidroxí, y halógeno.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, A y A', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo no sustituido.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, A y A', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, sustituido con un grupo seleccionado independientemente de metilo, hidroxí, y halógeno.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, A y A', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, sustituido con dos grupos seleccionados independientemente de metilo, hidroxí, y halógeno.

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

En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula II, X es F.

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

En realizaciones posteriores o adicionales del com-

puesto de fórmula II, Y es Br.

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

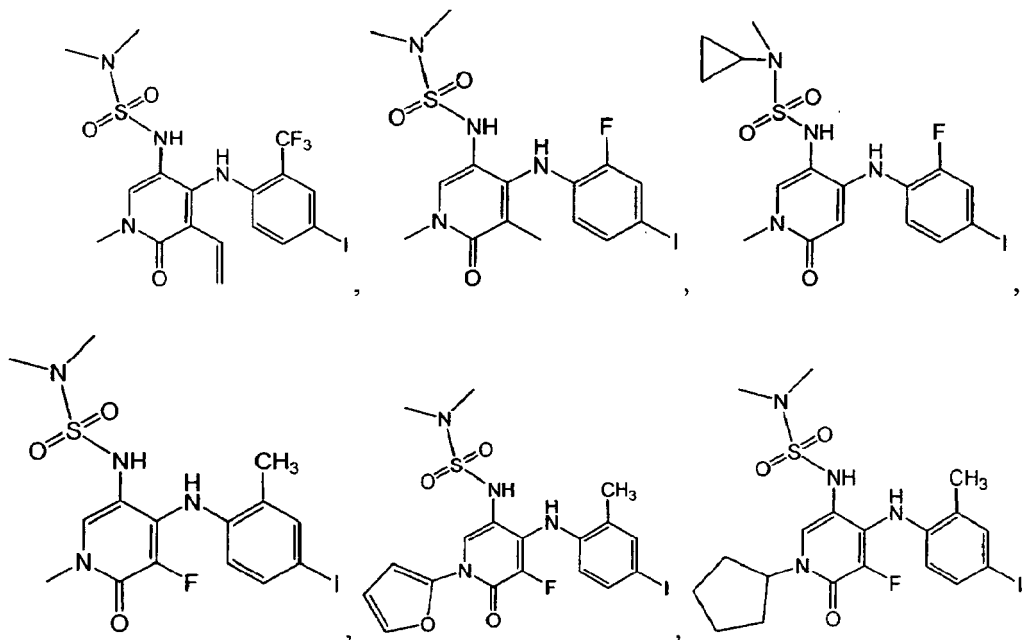
En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula II, X es F e Y es Br.

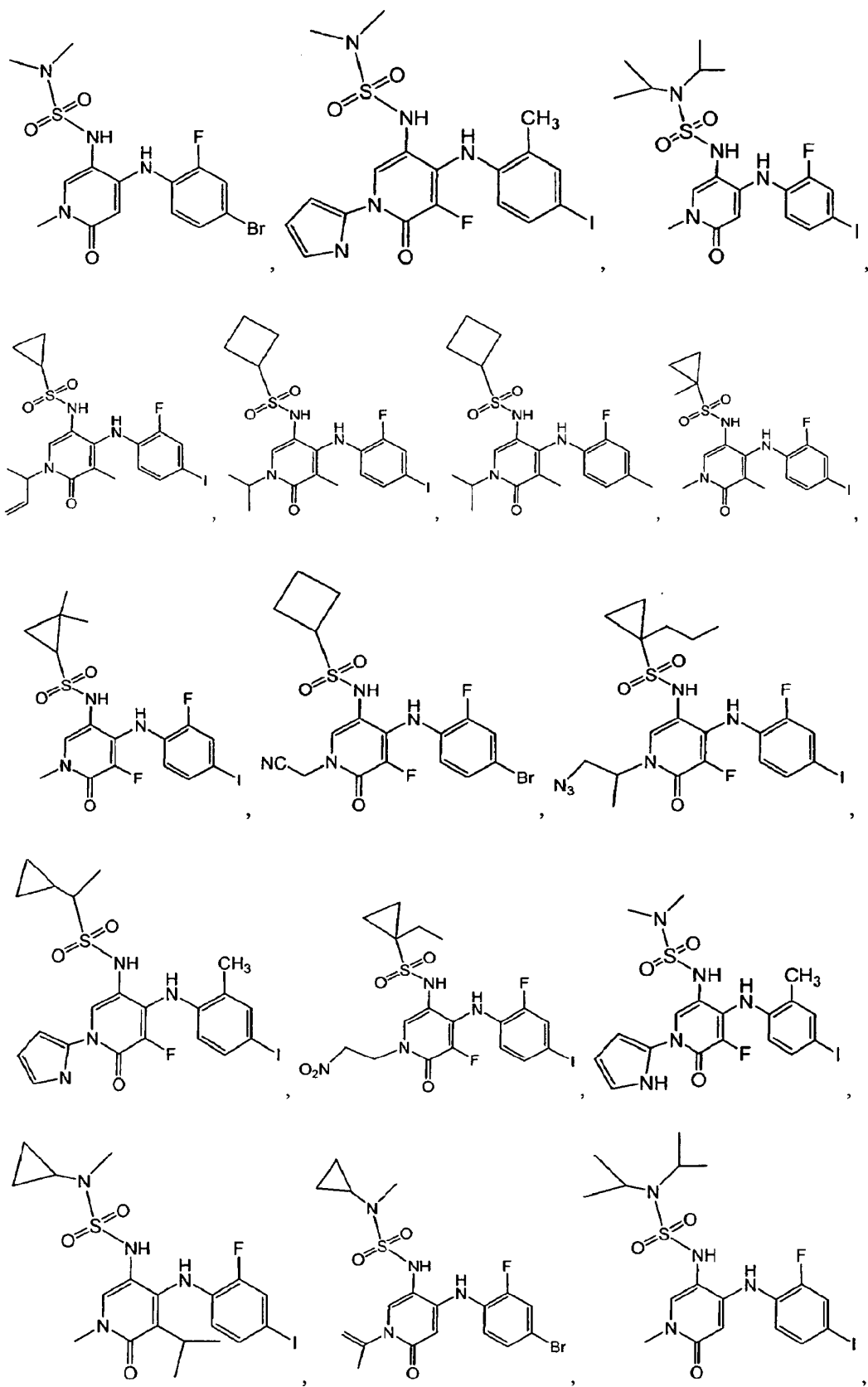
En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula II, X es F e Y es I.

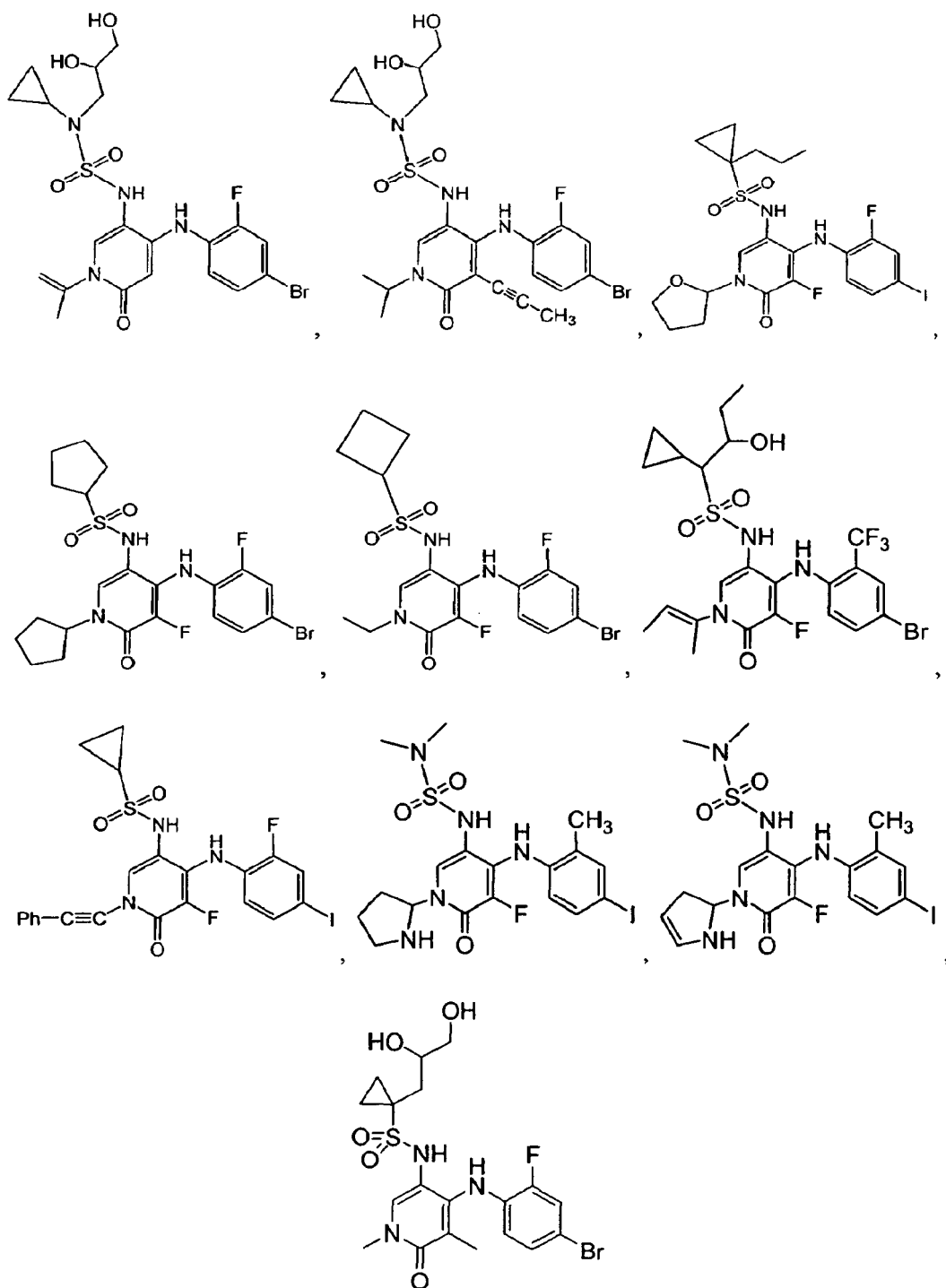
En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula II, uno de X e Y es metilo, SCH<sub>3</sub> o trifluorometilo.

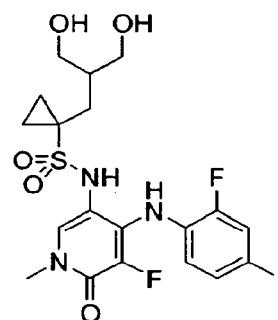
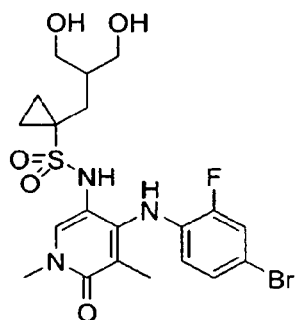
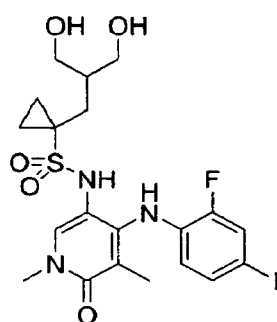
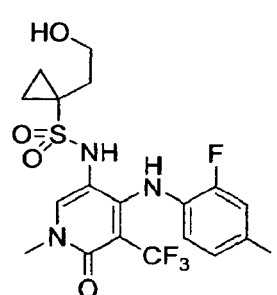
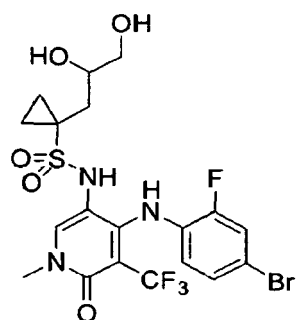
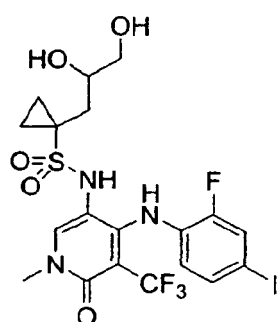
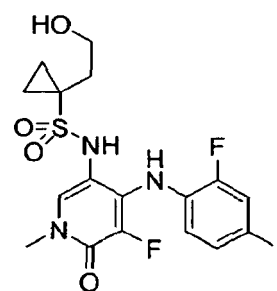
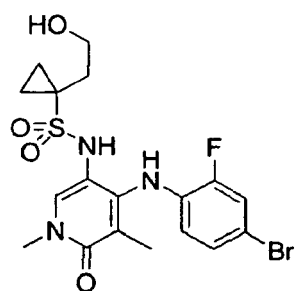
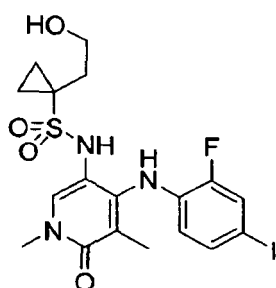
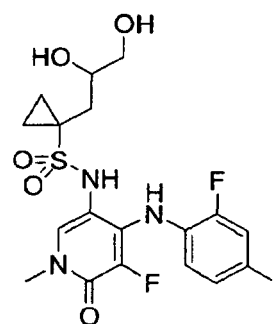
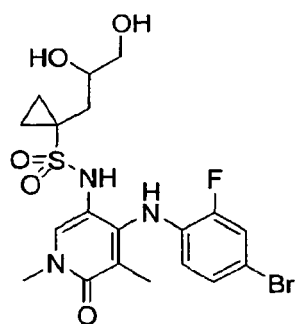
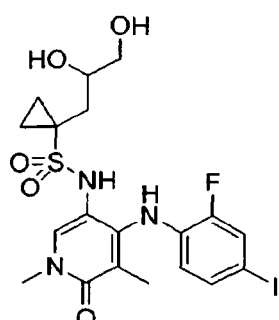
En realizaciones posteriores o adicionales del compuesto de fórmula II, X e Y son independientemente metilo, SCH<sub>3</sub> o trifluorometilo.

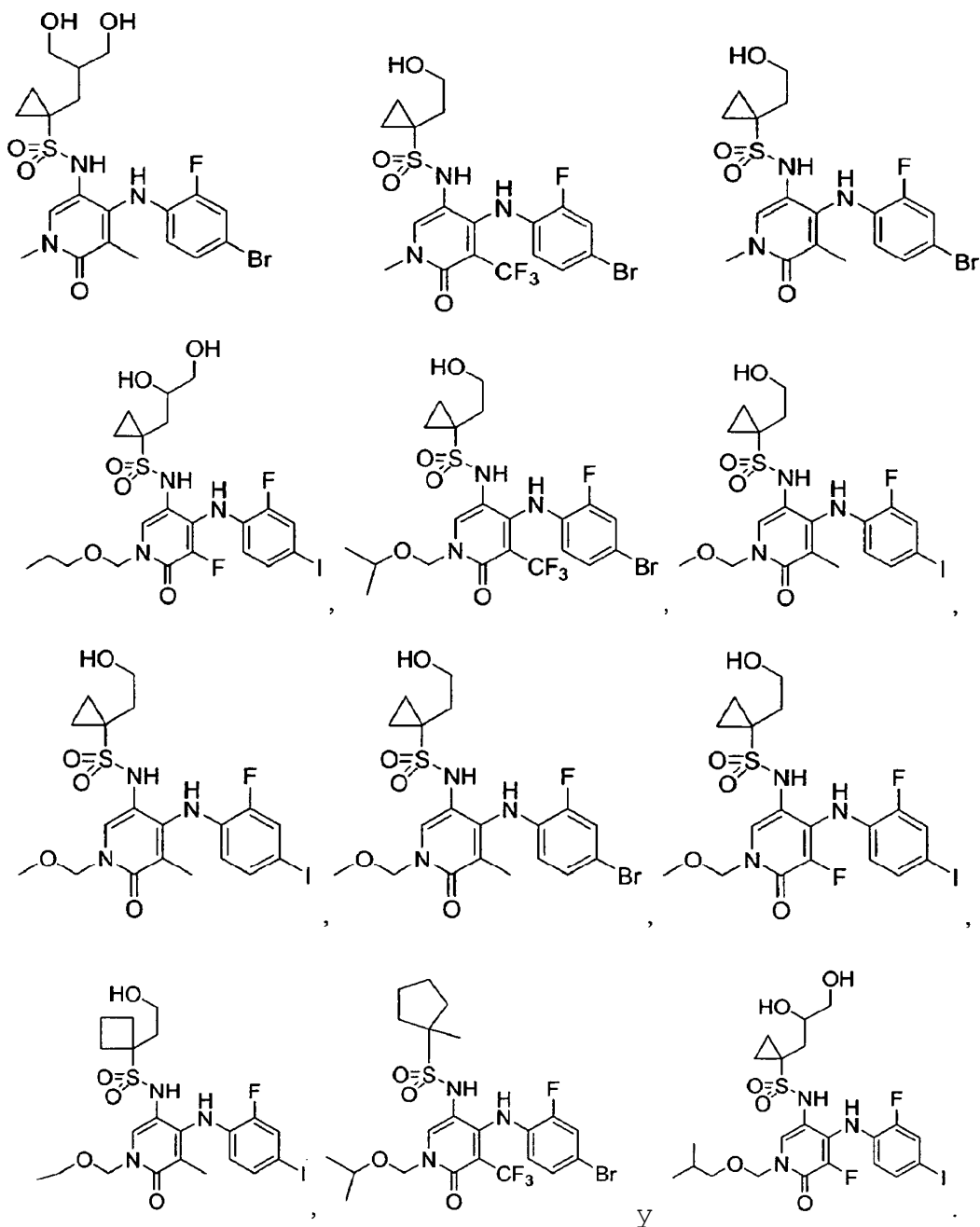
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I o de fórmula II se selecciona de los siguientes:











5

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

10

En otros aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades

eficaces de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden además un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones pueden contener adyuvantes, excipientes, y conservantes, agentes para retrasar la absorción, cargas, aglutinantes, adsorbentes, tampones, agentes disgregantes, agentes solubilizantes, otros vehículos, y otros ingredientes inertes. Los métodos de formulación de tales composiciones son bien conocidos en la técnica.

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

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

En algunos aspectos, la presente invención se re-



fiere a un método para tratar una enfermedad en un individuo que sufre dicha enfermedad, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo.

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

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

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

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

En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno hiperproliferativo

en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero  
5 o profármaco del mismo.

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

En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad, afección o trastorno inflamatorio en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo.  
15

En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad, afección o trastorno inflamatorio en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo.  
20  
25

En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno o afección que está modulado por la cascada de MEK en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad del compuesto de fórmula I o fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco,  
30

solvato, hidrato o derivado del mismo, eficaz para modular dicha cascada. La dosificación apropiada para un paciente particular puede ser determinada, según métodos conocidos, por los expertos en la técnica.

5           En otros aspectos, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo. En algunas realizaciones, la composición  
10   farmacéutica está en una forma adecuada para administración oral. En realizaciones posteriores o adicionales, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, cápsula, pastilla, polvo, formulación de liberación sostenida, disolución, suspensión, para inyección parenteral  
15   como disolución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como un ungüento o crema, o para administración rectal como un supositorio. En realizaciones posteriores o adicionales, la composición farmacéutica está en formas de dosificación unitaria, adecuadas para  
20   la administración individual de dosis precisas. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad del compuesto de fórmula I o fórmula II está en el intervalo de alrededor de 0,001 a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la  
25   cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II está en el intervalo de alrededor de 0,5 a alrededor 50 mg/kg/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,001 a alrededor 7 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,002 a alrededor 6  
30   g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la

cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,005 a alrededor 5 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,01 a alrededor 5 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,02 a alrededor 5 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,05 a alrededor 2.5 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,1 a alrededor 1 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones posteriores o adicionales, pueden ser necesarios niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en múltiples dosis, más de una vez por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra dos veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra tres veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra cuatro veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra más de cuatro veces por día. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es pa-

ra administración a un mamífero. En realizaciones posteriores o adicionales, el mamífero es un ser humano. En realizaciones posteriores o adicionales, la composición farmacéutica comprende además un vehículo, excipiente y/o

5 adyuvante farmacéutico. En realizaciones posteriores o adicionales, la composición farmacéutica comprende además al menos un agente terapéutico. En realizaciones posteriores o adicionales, el agente terapéutico se selecciona del grupo de agentes citotóxicos, agentes antiangiogénicos y agentes antineoplásicos. En realizaciones posteriores o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasas, procarbazinas, mitoxantro-

10 nas, complejos de coordinación del platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, y factores de crecimiento hematopoyéticos. En realizaciones posteriores o adicionales, el agente terapéutico es taxol,

20 bortezomib, o ambos. En realizaciones posteriores o adicionales, la composición farmacéutica se administra en combinación con una terapia adicional. En realizaciones posteriores o adicionales, la terapia adicional es terapia de radiación, quimioterapia, o una combinación de ambas. En realizaciones posteriores o adicionales, la composición farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o fórmula II.

En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para inhibir una enzima MEK. En algunas realizaciones, el método comprende poner en contacto dicha

30 enzima MEK con una cantidad de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II, o una sal

farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo, suficiente para inhibir dicha enzima, en el que dicha enzima es inhibida. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos alrededor de 1%. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos alrededor de 2%. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos alrededor de 3%. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos alrededor de 4%. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos alrededor de 5%. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos alrededor de 10%. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos alrededor de 20%. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos alrededor de 25%. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos alrededor de 30%. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos alrededor de 40%. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos alrededor de 50%. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos alrededor de 60%. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos alrededor de 70%. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos alrededor de 75%. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos alrededor de 80%. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos alrededor de 90%. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima es inhibida esencialmente de forma completa. En realizaciones posteriores o adicio-

nales, la enzima MEK es MEK cinasa. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima MEK es MEK1. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima MEK es MEK2. En realizaciones posteriores o adicionales, la  
5 puesta en contacto se produce en una célula. En realizaciones posteriores o adicionales, la célula es una célula de mamífero. En realizaciones posteriores o adicionales, la célula de mamífero es una célula humana. En realizaciones posteriores o adicionales, la enzima MEK es inhibida con una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o  
10 fórmula II.

En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de un trastorno mediado por  
15 MEK en un individuo que sufre dicho trastorno, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del  
20 mismo. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II se administra oralmente, intraduodenalmente, parenteralmente (incluyendo de forma intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o mediante infusión), tópicamente o rectal-  
25 mente. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración oral. En realizaciones posteriores o adicionales, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, cápsula, pastilla, polvo, formulaciones de liberación sostenida, disolución, suspensión, para inyección parenteral como una disolución, suspensión o emulsión estéril, para  
30 administración tópica como un ungüento o crema, o para

administración rectal como un supositorio. En realizaciones posteriores o adicionales, la composición farmacéutica está en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración individual de dosis precisas. En realizaciones posteriores o adicionales, la composición farmacéutica comprende además un vehículo, excipiente y/o adyuvante farmacéutico. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II está en el intervalo de alrededor de 0,001 a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II está en el intervalo de alrededor de 0,5 a alrededor de 50 mg/kg/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,001 a alrededor de 7 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,01 a alrededor de 7 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,02 a alrededor de 5 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,05 a alrededor de 2,5 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,1 a alrededor de 1 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones posteriores o adicionales, pueden ser necesarios niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones posteriores o adicionales, el



compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en múltiples dosis, más de una vez por día. En

5 realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra dos veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra tres veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el com-

10 puesto de fórmula I o fórmula II se administra cuatro veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra más de cuatro veces por día. En algunas realizaciones, el individuo que sufre el trastorno mediado por MEK es un ma-

15 mífero. En realizaciones posteriores o adicionales, el individuo es un ser humano. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en combinación con una terapia adicional. En realizaciones posteriores o adicionales, la

20 terapia adicional es terapia de radiación, quimioterapia, o una combinación de ambas. En realizaciones posteriores o adicionales, la composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en combinación con al menos un agente terapéutico. En realizaciones pos-

25 teriores o adicionales, el agente terapéutico se selecciona del grupo de agentes citotóxicos, agentes antian-giogénicos y agentes antineoplásicos. En realizaciones posteriores o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en agentes alquilantes,

30 antimetabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasas, procarbazinas, mitoxantrona, complejos de coordinación del platino, modi-

ficadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, y factores de crecimiento hematopoyéticos. En realizaciones posteriores o adicionales, el agente terapéutico es taxol, bortezomib, o ambos. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por MEK se selecciona del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, infecciones, trastornos autoinmunitarios, apoplejía, isquemia, trastorno cardíaco, trastornos neurológicos, trastornos fibrogenéticos, trastornos proliferativos, trastornos hiperproliferativos, trastornos hiperproliferativos no cancerígenos, tumores, leucemias, neoplasmas, cánceres, carcinomas, enfermedades metabólicas, enfermedad tumoral, restenosis vascular, psoriasis, aterosclerosis, artritis reumatoide, osteoartritis, insuficiencia cardíaca, dolor crónico, dolor neuropático, ojo seco, glaucoma de ángulo cerrado y glaucoma de ángulo abierto. En realizaciones posteriores o adicionales, el trastorno mediado por MEK es una enfermedad inflamatoria. En realizaciones posteriores o adicionales, el trastorno mediado por MEK es una enfermedad hiperproliferativa. En realizaciones posteriores o adicionales, el trastorno mediado por MEK se selecciona del grupo que consiste en tumores, leucemias, neoplasmas, cánceres, carcinomas y enfermedad tumoral. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal, o leucemia. En realizaciones posteriores o adicionales, el trastorno fibrogenético es esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloide, nefritis intersticial, o fibrosis pulmonar.

En realizaciones posteriores o adicionales, se administra una cantidad eficaz de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o fórmula II.

5           En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para degradar, inhibir el crecimiento de o exterminar una célula cancerígena, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad de una composición eficaz para degradar, inhibir el crecimiento de o exter-  
10 minar dicha célula, comprendiendo la composición un compuesto de fórmula I o fórmula II o una sal farmacéutica-mente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo. En algunas realizaciones, las células cancerígenas comprenden células de cáncer cerebro, de  
15 mama, de pulmón, ovárico, pancreático, de próstata, renal, o colorrectal. En realizaciones posteriores o adicionales, la composición se administra con al menos un agente terapéutico. En realizaciones posteriores o adicionales, el agente terapéutico es taxol, bortezomib, o  
20 ambos. En realizaciones posteriores o adicionales, el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en agentes citotóxicos, agentes antiangiogénicos y agentes antineoplásicos. En realizaciones posteriores o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona del gru-  
25 po que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasas, procarbazinas, mitoxantronas, complejos de coordinación del platino, modificadores de la respues-  
ta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes tera-  
30 péuticos hormonales/antihormonales, y factores de crecimiento hematopoyéticos. En algunas realizaciones, las células cancerígenas se degradan. En realizaciones poste-

riores o adicionales, el 1% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, el 2% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, el 3% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, el 4% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, el 5% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, el 10% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, el 20% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, el 25% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, el 30% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, el 40% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, el 50% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, el 60% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, el 70% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, el 75% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, el 80% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, el 90% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, el 100% de las células cancerígenas se degrada. En realizaciones posteriores o adicionales, esencialmente todas las células cancerígenas se degrada. En algunas realizaciones, las células cancerígenas son exterminadas. En realizaciones posteriores o adicionales, el 1% de las células cancerígenas es exterminado. En rea-

lizaciones posteriores o adicionales, el 2% de las células cancerígenas es exterminado. En realizaciones posteriores o adicionales, el 3% de las células cancerígenas es exterminado. En realizaciones posteriores o adicionales, el 4% de las células cancerígenas es exterminado. En realizaciones posteriores o adicionales, el 5% de las células cancerígenas es exterminado. En realizaciones posteriores o adicionales, el 10% de las células cancerígenas es exterminado. En realizaciones posteriores o adicionales, el 20% de las células cancerígenas es exterminado. En realizaciones posteriores o adicionales, el 25% de las células cancerígenas es exterminado. En realizaciones posteriores o adicionales, el 30% de las células cancerígenas es exterminado. En realizaciones posteriores o adicionales, el 40% de las células cancerígenas es exterminado. En realizaciones posteriores o adicionales, el 50% de las células cancerígenas es exterminado. En realizaciones posteriores o adicionales, el 60% de las células cancerígenas es exterminado. En realizaciones posteriores o adicionales, el 70% de las células cancerígenas es exterminado. En realizaciones posteriores o adicionales, el 75% de las células cancerígenas es exterminado. En realizaciones posteriores o adicionales, el 80% de las células cancerígenas es exterminado. En realizaciones posteriores o adicionales, el 90% de las células cancerígenas es exterminado. En realizaciones posteriores o adicionales, el 100% de las células cancerígenas es exterminado. En realizaciones posteriores o adicionales, esencialmente todas las células cancerígenas son exterminadas. En realizaciones posteriores o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células cancerígenas. En realizaciones posteriores o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas

es inhibido alrededor de 1%. En realizaciones posteriores o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas es inhibido alrededor de 2%. En realizaciones posteriores o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas es inhibido alrededor de 3%. En realizaciones posteriores o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas es inhibido alrededor de 4%. En realizaciones posteriores o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas es inhibido alrededor de 5%. En realizaciones posteriores o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas es inhibido alrededor de 10%. En realizaciones posteriores o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas es inhibido alrededor de 20%. En realizaciones posteriores o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas es inhibido alrededor de 25%. En realizaciones posteriores o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas es inhibido alrededor de 30%. En realizaciones posteriores o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas es inhibido alrededor de 40%. En realizaciones posteriores o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas es inhibido alrededor de 50%. En realizaciones posteriores o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas es inhibido alrededor de 60%. En realizaciones posteriores o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas es inhibido alrededor de 70%. En realizaciones posteriores o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas es inhibido alrededor de 75%. En realizaciones posteriores o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas es inhibido alrededor de 80%. En realizaciones posteriores o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas es inhibido alrededor de 90%. En realizaciones posteriores

res o adicionales, el crecimiento de las células cancerígenas es inhibido alrededor de 100%. En realizaciones posteriores o adicionales, se usa una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o fórmula II.

En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad proliferativa en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable, solvento, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es cáncer, soriasis, restenosis, enfermedad autoinmunitaria, o aterosclerosis. En realizaciones posteriores o adicionales, la enfermedad proliferativa es una enfermedad hiperproliferativa. En realizaciones posteriores o adicionales, la enfermedad proliferativa se selecciona del grupo que consiste en tumores, leucemias, neoplasmas, cánceres, carcinomas y enfermedad tumoral. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal, o leucemia. En realizaciones posteriores o adicionales, el trastorno fibrogenético es esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial, o fibrosis pulmonar. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal, o leucemia. En realizaciones poste-

riores o adicionales, el cáncer es cáncer de cerebro o carcinoma adrenocortical. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer de mama. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer ovárico. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer pancreático. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer de próstata. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer renal. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer colorrectal. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es leucemia mieloide. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es glioblastoma. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es linfoma folicular. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es leucemia aguda de pre-B. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es leucemia crónica de células B linfocíticas. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es mesotelio-  
ma. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer de la estirpe microcítica. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en combinación con una terapia adicional. En realizaciones posteriores o adicionales, la terapia adicional es terapia de radiación, quimioterapia, o una combinación de ambas. En realizaciones posteriores o adicionales, la composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en combinación con al menos un agente terapéutico. En realizaciones posteriores o adicionales, el agente terapéutico se selecciona del grupo de agentes citotóxicos, agentes antiangiogénicos y agentes antineoplásicos. En realizaciones posteriores o adicionales, el agente antineoplási-



co se selecciona del grupo que consiste en agentes alqui-  
lantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas, enzimas anti-  
neoplásicas, inhibidores de topoisomerasas, procarbazi-  
nas, mitoxantronas, complejos de coordinación del plati-  
5 no, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores  
del crecimiento, agentes terapéuticos hormona-  
les/antihormonales, y factores de crecimiento hematopoyé-  
ticos. En realizaciones posteriores o adicionales, el  
agente terapéutico es taxol, bortezomib, o ambos. En al-  
10 gunas realizaciones, la composición se administra oral-  
mente, intraduodenalmente, parenteralmente (incluyendo de  
forma intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascu-  
lar o mediante infusión), tópicamente o rectalmente. En  
realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de  
15 compuesto de fórmula I o fórmula II está en el intervalo  
de alrededor de 0,001 a alrededor de 1000 mg/kg de peso  
corporal/día. En realizaciones posteriores o adicionales,  
la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II está  
en el intervalo de alrededor de 0,5 a alrededor de 50  
20 mg/kg/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la  
cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alre-  
dedor de 0,001 a alrededor de 7 g/día. En realizaciones  
posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de  
fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,01 a alrededor  
25 de 7 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales,  
la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es al-  
rededor de 0,02 a alrededor de 5 g/día. En realizaciones  
posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de  
fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,05 a alrededor  
30 de 2,5 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales,  
la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es al-  
rededor de 0,1 a alrededor de 1 g/día. En realizaciones

posteriores o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones posteriores o adicionales, pueden ser necesarios  
5 niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en múltiples dosis, más de una vez por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra dos veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o  
10 fórmula II se administra tres veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra cuatro veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra más de cuatro veces  
15 por día. En algunas realizaciones, el individuo que sufre la enfermedad proliferativa es un mamífero. En realizaciones posteriores o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones posteriores o adicionales, se administra una cantidad eficaz de una composición que  
20 comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o fórmula II.

En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad inflamatoria en un individuo, que comprende  
30 administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable, solva-

to, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo. En realizaciones posteriores o adicionales, la enfermedad inflamatoria se selecciona de enfermedades inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, artritis reumatoide, es-

5 pondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, artritis juvenil, artritis reumática aguda, artritis enteropática, artritis neuropática, artritis soriásica, artritis piogénica, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome

10 de intestino irritable, colitis ulcerosa, esofagitis de reflujo, enfermedad de Crohn, gastritis, asma, alergias, síndrome disneico, pancreatitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, soriasis, eccema o esclerodermia. En algunas realizaciones, la composición

15 que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en combinación con una terapia adicional. En realizaciones posteriores o adicionales, la composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en combinación con al menos un agente terapéu-

20 tico. En algunas realizaciones, la composición se administra oralmente, intraduodenalmente, parenteralmente (incluyendo de forma intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o mediante infusión), tópicamente o rectalmente. En realizaciones posteriores o adicionales,

25 la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II está en el intervalo de alrededor de 0,001 a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II está en el intervalo de alrededor de 0,5 a al-

30 rededor de 50 mg/kg/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,001 a alrededor de 7 g/día. En

realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,01 a alrededor de 7 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,02 a alrededor de 5 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,05 a alrededor de 2,5 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,1 a alrededor de 1 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones posteriores o adicionales, pueden ser necesarios niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en múltiples dosis, más de una vez por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra dos veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra tres veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra cuatro veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra más de cuatro veces por día. En algunas realizaciones, el individuo que sufre la enfermedad inflamatoria es un mamífero. En realizaciones posteriores o adicionales, el indi-

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

5           En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o profilaxis de cáncer en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II o una sal farmacéuti-  
10 camente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal, o  
15 leucemia. En realizaciones posteriores o adicionales, el trastorno fibrogenético es esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloide, nefritis intersticial, o fibrosis pulmonar. En realizaciones posteriores o adicionales, el  
20 cáncer es cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal, o leucemia. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer de cerebro o carcinoma adrenocortical. En realiza-  
25 ciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer de mama. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer ovárico. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer pancreático. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer de  
30 próstata. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer renal. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer colorrectal. En realiza-

ciones posteriores o adicionales, el cáncer es leucemia mieloide. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es glioblastoma. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es linfoma folicular. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es leucemia aguda de pre-B. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es leucemia crónica de células B linfocíticas. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es mesotelioma. En realizaciones posteriores o adicionales, el cáncer es cáncer de la estirpe microcítica. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en combinación con una terapia adicional. En realizaciones posteriores o adicionales, la terapia adicional es terapia de radiación, quimioterapia, o una combinación de ambas. En realizaciones posteriores o adicionales, la composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en combinación con al menos un agente terapéutico. En realizaciones posteriores o adicionales, el agente terapéutico se selecciona del grupo de agentes citotóxicos, agentes antiangiogénicos y agentes antineoplásicos. En realizaciones posteriores o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasas, procarbazinas, mitoxantronas, complejos de coordinación del platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, y factores de crecimiento hematopoyéticos. En realizaciones posteriores o adicionales, el agente terapéutico se selecciona de taxol, bortezomib, o ambos. En algunas realizaciones, la

composición se administra oralmente, intraduodenalmente, parenteralmente (incluyendo de forma intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o mediante infusión), tópicamente o rectalmente. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II está en el intervalo de alrededor de 0,001 a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II está en el intervalo de alrededor de 0,5 a alrededor de 50 mg/kg/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,001 a alrededor de 7 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,01 a alrededor de 7 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,02 a alrededor de 5 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,05 a alrededor de 2,5 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,1 a alrededor de 1 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones posteriores o adicionales, pueden ser necesarios niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I

o fórmula II se administra en múltiples dosis, más de una vez por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra dos veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra tres veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra cuatro veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra más de cuatro veces por día. En algunas realizaciones, el individuo que sufre cáncer es un mamífero. En realizaciones posteriores o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones posteriores o adicionales, se administra una cantidad eficaz de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o fórmula II.

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



realizaciones posteriores o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos 5%. En realizaciones posteriores o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos 10%. En realizaciones posteriores o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos 20%. En realizaciones posteriores o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos 25%. En realizaciones posteriores o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos 30%. En realizaciones posteriores o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos 40%. En realizaciones posteriores o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos 50%. En realizaciones posteriores o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos 60%. En realizaciones posteriores o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos 70%. En realizaciones posteriores o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos 75%. En realizaciones posteriores o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos 80%. En realizaciones posteriores o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos 85%. En realizaciones posteriores o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos 90%. En realizaciones posteriores o adicionales, el tumor se erradica. En algunas realizaciones, el tamaño de un tumor no aumenta. En algunas realizaciones, se reduce la proliferación tumoral. En algunas realizaciones, tumor proliferation se reduce en al menos 1 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 2 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 3 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 4 %. En

algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 5 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 10 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 20 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 25 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 30 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 40 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 50 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 60 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 70 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 75 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 75 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 80 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 90 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos 95 %. En algunas realizaciones, se previene la proliferación tumoral. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en combinación con una terapia adicional. En realizaciones posteriores o adicionales, la terapia adicional es terapia de radiación, quimioterapia, o una combinación de ambas. En realizaciones posteriores o adicionales, la composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en combinación con al menos un agente terapéutico. En realizaciones posteriores o adicionales, el agente terapéutico se selecciona del grupo de agentes citotóxicos, agentes antiangiogénicos y agentes antineoplá-

sicos. En realizaciones posteriores o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasas, procarbazinas, mitoxantronas, complejos de coordinación del platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, y factores de crecimiento hematopoyéticos. En realizaciones posteriores o adicionales, el agente terapéutico se selecciona de taxol, bortezomib, o ambos. En algunas realizaciones, la composición se administra oralmente, intraduodenalmente, parenteralmente (incluyendo de forma intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o mediante infusión), tópicamente o rectalmente. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II está en el intervalo de alrededor de 0,001 a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II está en el intervalo de alrededor de 0,5 a alrededor de 50 mg/kg/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,001 a alrededor de 7 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,01 a alrededor de 7 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,02 a alrededor de 5 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,05 a alrededor de 2,5 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto

de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,1 a alrededor de 1 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones posteriores o adicionales, pueden ser necesarios niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en múltiples dosis, más de una vez por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra dos veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra tres veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra cuatro veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el individuo que sufre cáncer es un mamífero. En realizaciones posteriores o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones posteriores o adicionales, se administra una cantidad eficaz de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o fórmula II.

En otros aspectos, la presente invención se refiere a un método para lograr un efecto en un paciente, que comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable, solva-

to, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo, a un paciente, en el que el efecto se selecciona del grupo que consiste en inhibición de diversos cánceres, enfermedades inmunológicas, y enfermedades inflamatorias. En algunas realizaciones, el efecto es inhibición de diversos cánceres. En realizaciones posteriores o adicionales, el efecto es inhibición de enfermedades inmunológicas. En realizaciones posteriores o adicionales, el efecto es inhibición de enfermedades inflamatorias. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en combinación con una terapia adicional. En realizaciones posteriores o adicionales, la terapia adicional es terapia de radiación, quimioterapia, o una combinación de ambas. En realizaciones posteriores o adicionales, la composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en combinación con al menos un agente terapéutico. En algunas realizaciones, la composición se administra oralmente, intraduodenalmente, parenteralmente (incluyendo de forma intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o mediante infusión), tópicamente o rectalmente. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II está en el intervalo de alrededor de 0,001 a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II está en el intervalo de alrededor de 0,5 a alrededor de 50 mg/kg/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,001 a alrededor de 7 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,01

a alrededor de 7 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,02 a alrededor de 5 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,05 a alrededor de 2,5 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I o fórmula II es alrededor de 0,1 a alrededor de 1 g/día. En realizaciones posteriores o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones posteriores o adicionales, pueden ser necesarios niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra en múltiples dosis, más de una vez por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra dos veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra tres veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra cuatro veces por día. En realizaciones posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula I o fórmula II se administra más de cuatro veces por día. En algunas realizaciones, el individuo que sufre cáncer es un mamífero. En realizaciones posteriores o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones posteriores o adicionales, se administra una cantidad eficaz de una composición que comprende una

sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o fórmula II.

#### **INCORPORACIÓN COMO REFERENCIA**

5

Todas las publicaciones y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan aquí como referencia en el mismo grado como si cada publicación o solicitud de patente individual se indicase  
10 específica e individualmente para ser incorporada como referencia.

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

15 Las nuevas características de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones anejas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención mediante referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizacio-  
20 nes ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención.

Aunque aquí se han mostrado y descrito realizaciones preferidas de la presente invención, tales realizaciones sólo se proporcionan a título de ejemplo. Se debe-  
25 ría entender que, en la práctica de la invención, se pueden emplear diversas alternativas a las realizaciones de la invención descritas aquí. Los expertos en la técnica apreciarán que son posibles numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin separarse de la invención. Se  
30 pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de aspectos de la invención, y que métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y

sus equivalentes estén cubiertos de ese modo.

Los encabezados de las secciones usados aquí tienen sólo fines organizativos, y no se deben de interpretar como limitantes de la materia objeto descrita. Todos los documentos, o porciones de documentos, citados en la solicitud, incluyendo, sin limitación, patentes, solicitudes de patentes, artículos, libros, manuales, y tratados, se incorporan aquí expresamente como referencia en su totalidad para cualquier fin.

10

### ***Cierta Terminología Química***

Excepto que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado como se entiende normalmente por un experto en la técnica a la que pertenece la materia objeto reivindicada. Todas las patentes, solicitudes de patentes, materiales publicados citados a lo largo de toda la descripción aquí, excepto que se señale de otro modo, se incorporan como referencia en su totalidad. En el caso en el que haya una pluralidad de definiciones para términos aquí, prevalecen aquellas en esta sección. Cuando se hace referencia a una URL u otro identificador o dirección citado, se entiende que tales identificadores pueden cambiar y que la información particular en la Internet puede aparecer y desaparecer, pero se puede encontrar información equivalente haciendo una búsqueda en Internet o en otra fuente de referencia apropiada. La referencia a ello evidencia la disponibilidad y disseminación pública de tal información.

30

Se entenderá que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son solamente ejempla-



res y explicativas y no restrictivas de cualquier materia objeto reivindicada. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural, excepto que se señale específicamente de otro modo. Se debería observar que, como se usa  
5 en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anejas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales, excepto que el contexto dicte claramente otra cosa. También se debería observar que el uso de "o" significa "y/o", excepto que se señale de otro modo. Además, el uso del término "incluyendo", así como  
10 otras formas, tales como "incluir", "incluye", e "incluido", no es limitante.

La definición de términos de química estándar se puede encontrar en trabajos de referencia, incluyendo Carey y Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>a</sup> ED." Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, New York. Excepto que se indique de otro modo, se emplean métodos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, y espectroscopía IR y UV/Vis y farmacología, dentro de la pericia de  
20 la técnica. Excepto que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de, química analítica, química orgánica sintética, y química médica y farmacéutica descritos aquí son las conocidas en la técnica. Se pueden usar técnicas estándar para síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación, y suministro, y tratamiento de pacientes. Las reacciones y técnicas de purificación se pueden llevar a cabo, por ejemplo, usando kits de especificaciones del  
25 fabricante, o como se logran habitualmente en la técnica o como se describe aquí. Las técnicas y procedimientos anteriores se pueden llevar a cabo generalmente de méto-

dos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describen en diversas referencias generales y más específicas que se citan y explican a lo largo de la presente memoria descriptiva. En la memoria descriptiva, los grupos y sus sustituyentes pueden ser escogidos por un experto en el campo para proporcionar restos y compuestos estables.

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

Excepto que se señale de otro modo, el uso de términos químicos generales, tales como, aunque no limitados a, "alquilo", "amina", "arilo", son equivalentes a sus formas opcionalmente sustituidas. Por ejemplo, "alquilo", como se usa aquí, incluye alquilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos presentados aquí pueden poseer uno o más estereocentros, y cada centro puede existir en la configuración R o S, o sus combinaciones. Igualmente, los compuestos presentados aquí pueden poseer uno o más dobles enlaces, y cada uno puede existir en la configuración E (*trans*) o Z (*cis*), o sus combinaciones. Se debería entender que la presentación de un estereoisómero, regioisómero, diastereómero, enantiómero o epímero particular incluye todos los estereoisómeros, regioisómeros, diastereómeros, enantiómeros y epímeros posibles, y sus mezclas. De este modo, los compuestos presentados aquí incluyen todas las formas estereoisoméricas, regioisoméricas, diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas con-

figuracionales separadas, así como sus mezclas correspondientes. Las técnicas para invertir o dejar inalterado un estereocentro particular, y aquellas para resolver mezclas de estereoisómeros, son bien conocidas en la técnica y están dentro de la capacidad de un experto en la técnica para escoger un método apropiado para una situación particular. Véase, por ejemplo, Furniss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5. sup. TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; y Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128.

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

La expresión "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace son considerados como parte de una subestructura más grande.

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

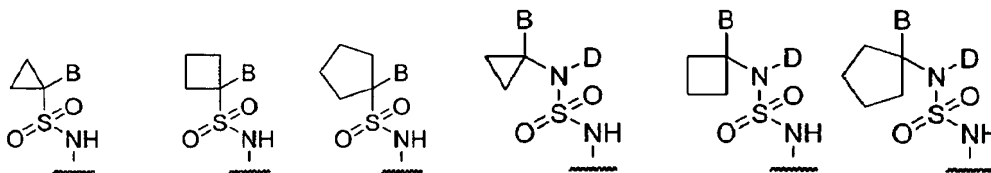
El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito subsiguientemente se puede producir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" significa "alquilo" o "alquilo sustituido" como se define más abajo. Además, un grupo opcionalmente sustituido puede estar no sustituido (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), completamente sustituido (por ejemplo, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>),

monosustituido (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ) o sustituido en un grado cualquiera entre completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CFHCHF}_2$ , etc.). Los expertos en la técnica entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que tales grupos no están destinados a introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución (por ejemplo, alquilo sustituido incluye grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos, que a su vez se definen por incluir grupos alquilo opcionalmente sustituidos, potencialmente *ad infinitum*) que sean estéricamente impracticables y/o sintéticamente no factibles. De este modo, cualesquiera sustituyentes descritos se deberían entender generalmente por tener un peso molecular máximo de alrededor de 1.000 daltons, y más típicamente hasta alrededor de 500 daltons (excepto en aquellos casos en los que se pretenden claramente sustituyentes macromoleculares, por ejemplo polipéptidos, polisacáridos, polietilenglicoles, ADN, ARN, y similares).

Como se usa aquí,  $\text{C}_1\text{-C}_x$  incluye  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  ...  $\text{C}_1\text{-C}_x$ . A título de ejemplo sólo, un grupo designado como " $\text{C}_1\text{-C}_4$ " indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en el resto, es decir, grupos que contienen 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, o 4 átomos de carbono, así como los intervalos  $\text{C}_1\text{-C}_2$  y  $\text{C}_1\text{-C}_3$ . De este modo, a título de ejemplo solo, "alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$ " indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo, es decir, el grupo alquilo se selecciona de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, y t-butilo. Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "1 a 10

átomos de carbono" significa que el grupo puede tener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, 6 átomos de carbono, 7 átomos de carbono, 8 átomos de carbono, 9 átomos de carbono, o 10 átomos de carbono.

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



Compuestos de fórmula I

Compuestos de fórmula II

El término "hidrocarbonado", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un compuesto o grupo químico que sólo contiene átomos de carbono e hidrógeno.

Los términos "heteroátomo" o "hetero", como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a un átomo distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos se pueden seleccionar independientemente de entre oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño, pero no se limitan a estos átomos. En realizaciones en las que están presentes dos o más heteroátomos, los dos o más heteroátomos pueden ser los mismos entre sí, o alguno o todos de los dos o más heteroátomos pueden ser cada uno diferentes de los otros.

El término "alquilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un monorradical hidrocarbonado saturado de cadena lineal opcionalmente sustituida, o de

cadena ramificada opcionalmente sustituida, que tiene de uno a alrededor de diez átomos de carbono, más preferiblemente uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, 5 isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-10 butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-amilo y hexilo, y grupos alquilo más largos, tales como heptilo, octilo y similares. Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico tal como "alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "alquilo de 15 C<sub>1-6</sub>", significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" en el que no se designa ningún intervalo numérico. 20

El término "alquileno", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical alquilo definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno 25 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), isopropileno (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-) y similares.

El término "alquenilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un monorradical hidrocarbonado de cadena lineal opcionalmente sustituida, o de cadena 30 ramificada opcionalmente sustituida, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, y que tiene de dos a alrededor de diez átomos de carbono, más preferiblemente

dos a alrededor de seis átomos de carbono. El grupo puede estar en la conformación *cis* o *trans* alrededor del doble o dobles enlaces, y se debería entender que incluye ambos isómeros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1-propenilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), isopropenilo [ $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ], butenilo, 1,3-butadienilo, y similares. Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico tal como "alquenilo de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ " o "alquenilo de  $\text{C}_{2-6}$ " significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquenilo" en el que no se designa ningún intervalo numérico.

El término "alquenileno", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical alquenilo definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenileno ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), los isómeros propenilénicos (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$  y  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ ), y similares.

El término "alquinilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un monorradical hidrocarbonado de cadena lineal opcionalmente sustituida o de cadena ramificada opcionalmente sustituida, que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono, y que tiene de dos a alrededor de diez átomos de carbono, más preferiblemente de dos a alrededor de seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo, 2-butenilo, 1,3-butadiinilo, y similares. Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico tal como "alquinilo de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ " o "alquinilo de  $\text{C}_{2-6}$ " significa que el grupo alquinilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6

átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquinilo" en el que no se designa ningún intervalo numérico.

El término "alquinileno", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical alquinilo definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinileno ( $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ), propargileno ( $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ), y similares.

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

Los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo", como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a estructuras alquílicas, alquenílicas y alquinílicas opcionalmente sustituidas, respectivamente, como se describe anteriormente, en las que uno o más de los átomos de carbono de la cadena principal (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados, según sea apropiado) se sustituyen cada uno independientemente por un heteroátomo (es decir, un átomo distinto de carbono, tal como, aunque no se limita a, oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, fósforo, estaño, o sus combinaciones), o un grupo heteroatómico, tal como, aunque no se limita a,  $-\text{O}-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-\text{S}-$ ,  $-\text{O}-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $=\text{N}-\text{N}=$ ,  $-\text{N}=\text{N}-$ ,  $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ ,  $-\text{P}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{P}(\text{O})_2-\text{O}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{SnH}_2-$ , y similares.

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalquinilo", como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo



opcionalmente sustituidos, respectivamente, como se define anteriormente, en los que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o sus combinaciones. En algunas realizaciones, dos o más átomos de hidrógeno se pueden sustituir por átomos de halógeno que son iguales entre sí (por ejemplo, difluorometilo); en otras realizaciones, dos o más átomos de hidrógeno se pueden sustituir por átomos de halógeno que no son todos iguales entre sí (por ejemplo 1-cloro-1-fluoro-1-yodoetilo). Los ejemplos no limitantes de grupos haloalquílicos son fluorometilo y bromoetilo. Un ejemplo no limitante de un grupo haloalquenilo es bromoetenilo. Un ejemplo no limitante de un grupo haloalquinilo es cloroetininilo.

El término "perhalo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a grupos en los cuales todos los átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de flúor, cloro, bromo, yodo, o sus combinaciones. De este modo, como ejemplo no limitante, el término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, en el que todos los átomos de H se han sustituido por flúor, cloro, bromo o yodo, o sus combinaciones. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquilo es bromo, cloro, fluorometilo. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquenilo es tricloroetenilo. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquinilo es tribromopropininilo.

La expresión "cadena de carbono", como se usa aquí, sola o en combinación, se refiere a cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo o heteroalquinilo que es lineal, cíclico, o cualquier combinación de los mismos. Si la cadena es parte de

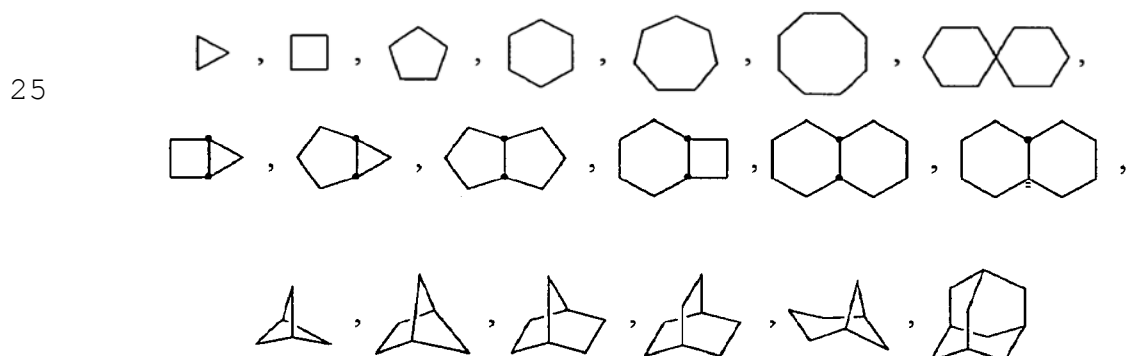
un enlazador, y ese enlazador comprende uno o más anillos como parte de la cadena principal central, para los fines de cálculo de la longitud de la cadena, la "cadena" sólo incluye aquellos átomos de carbono que componen la parte inferior o la parte superior de un anillo dado y no ambas, y, cuando la parte superior y la parte inferior del anillo o anillos no son equivalentes en longitud, se debe usar la distancia más corta para determinar la longitud de la cadena. Si la cadena contiene heteroátomos como parte de la cadena principal, esos átomos no se calculan como parte de la longitud de la cadena de carbono.

Los términos "ciclo", "cíclico", "anillo" y "anillo de miembros", como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a cualquier estructura covalentemente cerrada, incluyendo sistemas anulares condensados o no condensados, alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos y policíclicos, como se describe aquí. Los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los anillos pueden formar parte de un sistema anular condensado. El término "miembro" representa el número de átomos de la cadena principal que constituye el anillo. De este modo, a título de ejemplo solamente, ciclohexano, piridina, pirano y pirimidina son anillos de seis miembros, y ciclo-pentano, pirrol, tetrahidrofurano y tiofeno son anillos de cinco miembros.

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

El término "cicloalquilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un anillo monorradicálico hidrocarbonado, saturado, opcionalmente sustituido, que contiene de tres a alrededor de quince átomos de carbono

anulares, o de tres a alrededor de diez átomos de carbono anulares, aunque puede incluir átomos de carbono no anulares adicionales como sustituyentes (por ejemplo, metilciclopropilo). Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico tal como "cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" o "cicloalquilo de C<sub>2-6</sub>" significa que el grupo cicloalquilo puede consistir en 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, es decir, es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o cicloheptilo, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "cicloalquilo" en el que no se designa ningún intervalo numérico. El término incluye radicales condensados, no condensados, en puente y espiro radicales. Un cicloalquilo condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados, en el que el anillo de unión es un anillo cicloalquílico, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, sistemas anulares de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo, y biciclo[2.2.1]heptilo y adamantilo. Los ejemplos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes restos:



y similares.

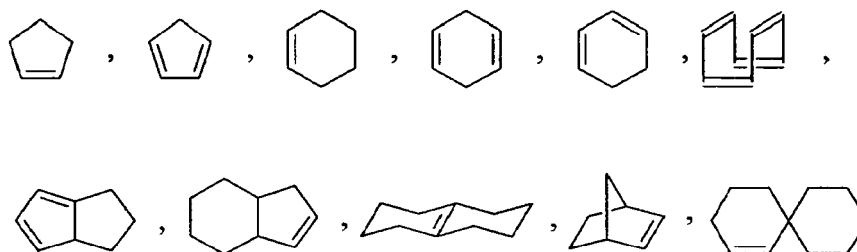
El término "cicloalquenilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un anillo monorradicálico no aromático hidrocarbonado opcionalmente sustituido, que

5 tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y de tres a alrededor de veinte átomos de carbono anulares, tres a alrededor de doce átomos de carbono anulares, o de tres a alrededor de diez átomos de carbono anulares. El término incluye radicales condensados, no condensados, en puente

10 y espirorradicales. Un cicloalquenilo condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados, en el que el anillo de unión es un anillo cicloalquénico, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, o cualquier

15 combinación de los mismos. Los sistemas de anillo condensados se pueden condensar a través de un enlace que es un enlace sencillo carbono-carbono o un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos de cicloalquénulos incluyen, pero no se limitan a sistemas anulares de ciclohexenilo,

20 ciclopentadienilo y biciclo[2.2.1]hept-2-eno. Los ejemplos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes restos:



25

y similares.

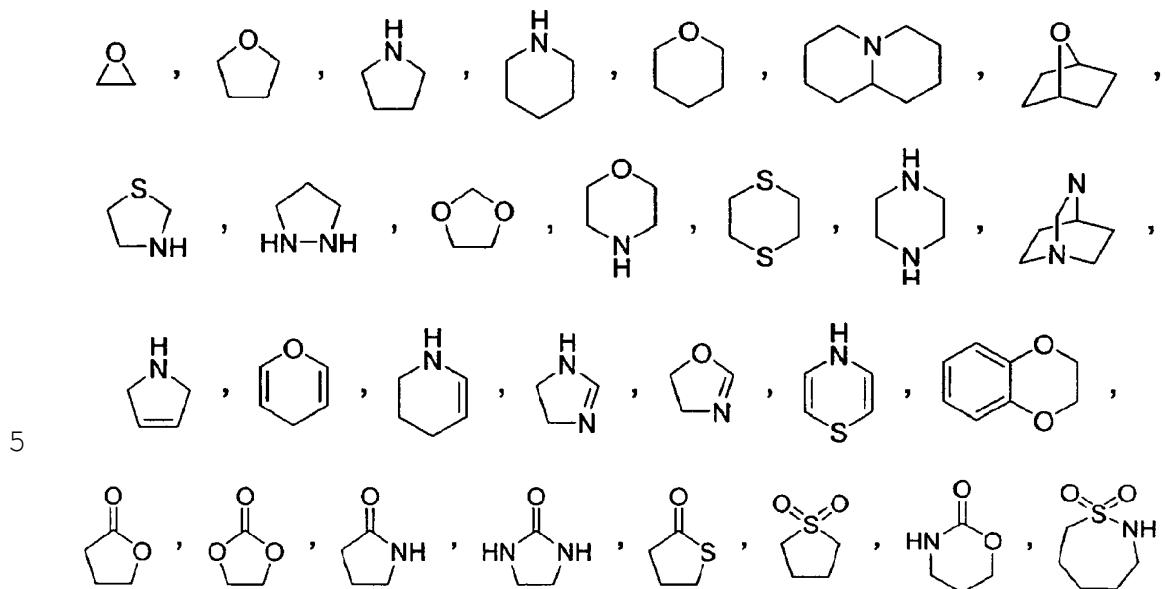
Los términos "alíciclico" o "alíciclico", como se

usa aquí, solos o en combinación, se refieren a sistemas anulares hidrocarbonados no aromáticos saturados, parcialmente insaturados, o completamente insaturados, opcionalmente sustituidos, que contienen de tres a alrededor de veinte átomos de carbono anulares, tres a alrededor de doce átomos de carbono anulares, o de tres a alrededor de diez átomos de carbono anulares. De este modo, los términos incluyen colectivamente grupos cicloalquilo y cicloalquenilo.

Las expresiones "heterociclilo no aromático" y "heteroalíciclilo", como se usan aquí, solas o en combinación, se refieren a monorradicales anulares no aromáticos saturados, parcialmente insaturados, o completamente insaturados, opcionalmente sustituidos, que contienen de tres a alrededor de veinte átomos anulares, en los que uno o más de los átomos anulares son un átomo distinto de carbono, seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio, y estaño, pero no se limitan a estos átomos. En realizaciones en las que dos o más heteroátomos están presentes en el anillo, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales entre sí, o algunos o todos de los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes de los otros. Los términos incluyen radicales condensados, no condensados, en puente y espiro-  
rradicales. Un radical heterocíclico no aromático condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados, en el que el anillo de unión es un heterociclo no aromático, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, o cualquier combinación de los mismos. Los sistemas anulares condensados se pueden condensar a través de un enlace sencillo o un enlace doble, así como a través de

enlaces que son carbono-carbono, carbono-heteroátomo o heteroátomo-heteroátomo. Los términos también incluyen radicales que tienen de tres a alrededor de doce átomos anulares de cadena, así como aquellos que tienen de tres a alrededor de diez átomos anulares de cadena. La unión de una subunidad heterocíclica no aromática a su molécula parental puede ser vía un heteroátomo o un átomo de carbono. Igualmente, la sustitución adicional puede ser vía un heteroátomo o un átomo de carbono. Como ejemplo no limitante, se puede unir un heterociclo no aromático de imidazolidina a una molécula parental vía cualquiera de sus átomos de nitrógeno (imidazolidin-1-ilo o imidazolidin-3-ilo) o cualquiera de sus átomos de carbono (imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo o imidazolidin-5-ilo). En ciertas realizaciones, los heterociclos no aromáticos contienen uno o más grupos carbonilo o tiocarbonilo, tales como, por ejemplo, grupos que contienen oxo y tio. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizininilo. Los ejemplos ilustrativos de grupo heterocicloalquilo, también denominados como heterociclos no aromáticos, in-

cluyen:



y similares.

Los términos también incluyen todas las formas anu-  
 10 lares de los hidratos de carbono, incluyendo, pero sin  
 limitarse a, los monosacáridos, los disacáridos y los  
 oligosacáridos.

El término "aromático", como se usa aquí, se refie-  
 re a un resto anular plano, cíclico o policíclico, que  
 15 tiene un sistema de electrones  $\pi$  deslocalizado que con-  
 tiene  $4n+2$   $\pi$  electrones, en el que  $n$  es un número entero.  
 Los anillos aromáticos pueden estar formados por cinco,  
 seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos. Los aro-  
 máticos pueden estar opcionalmente sustituidos, y pueden  
 20 ser monocíclicos o policíclico de anillo condensado. El  
 término aromático engloba tanto todos los anillos que  
 contienen carbono (*por ejemplo*, fenilo) como aquellos  
 anillos que contienen uno o más heteroátomos (*por ejem-  
 plo*, piridina).

El término "arilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido de seis a alrededor de veinte átomos de carbono anulares, e incluye anillos arílicos condensados y no condensados. Un radical de anillo arílico condensado contiene de dos a cuatro anillos condensados, en el que el anillo de unión es un anillo arílico, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, o cualquier combinación de los mismos. Además, el término arilo incluye anillos condensados y no condensados que contienen de seis a alrededor de doce átomos de carbono anulares, así como aquellos que contienen de seis a alrededor de diez átomos de carbono anulares. Un ejemplo no limitante de un grupo arílico de un solo anillo incluye fenilo; un grupo arílico de anillos condensados incluye naftilo, fenantrenilo, antracenilo, azuleno; y un grupo biarílico no condensado incluye bifenilo.

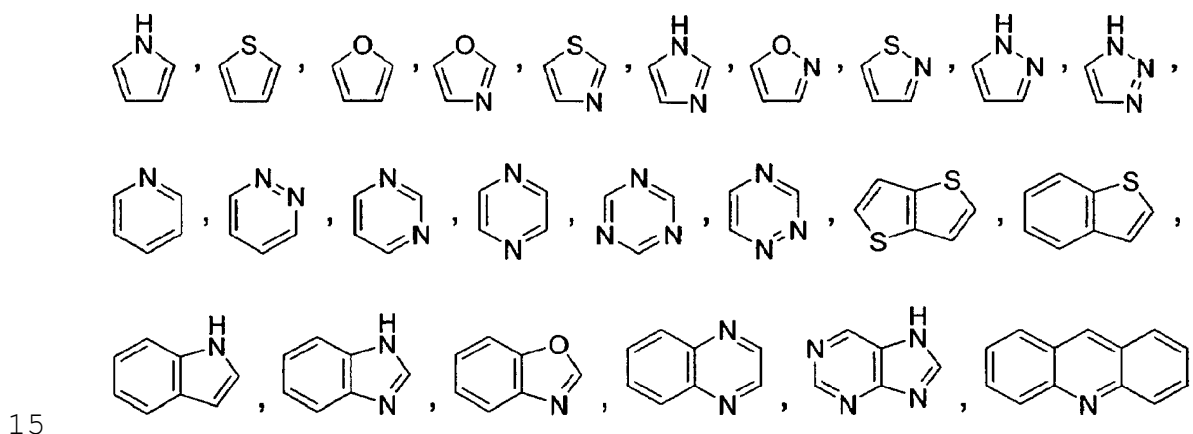
El término "arileno", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical arilo definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,2-naftileno, y similares.

El término "heteroarilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a monorradicales aromáticos opcionalmente sustituidos que contienen de alrededor de cinco a alrededor de veinte átomos anulares de cadena, en los que uno o más de los átomos anulares es un heteroátomo seleccionado independientemente de entre oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño, pero no se limitan a estos átomos, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S



adyacentes. En realizaciones en las que están presentes dos o más heteroátomos en el anillo, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales entre sí, o algunos o todos de los dos o más heteroátomos pueden ser cada uno diferentes de los otros. El término heteroarilo incluye radicales heteroarílicos condensados y no condensados opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo. El término heteroarilo también incluye heteroarilos condensados y no condensados que tienen de cinco a alrededor de veinte átomos anulares de cadena, así como aquellos que tienen de cinco a alrededor de diez átomos anulares de cadena. La unión a un grupo heteroarilo puede ser vía un átomo de carbono o un heteroátomo. De este modo, como ejemplo no limitante, un grupo imidazol se puede unir a una molécula parental vía cualquiera de sus átomos de carbono (imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo), o sus átomos de nitrógeno (imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo). Igualmente, un grupo heteroarilo puede estar sustituido además vía cualquiera de o todos sus átomos de carbono, y/o cualquiera de o todos sus heteroátomos. Un radical heteroarilo condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados, en el que el anillo de unión es un anillo heteroaromático, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, o cualquier combinación de los mismos. Un ejemplo no limitante de un grupo heteroarilo de un solo anillo incluye piridilo; grupos heteroarilo de anillos condensados incluyen bencimidazolilo, quinolinilo, acridinilo; y un grupo biheteroarilo no condensado incluye bipyridinilo. Otros ejemplos de heteroarilos incluyen, sin limitación, furanilo, tienilo, oxazolilo, acridinilo, fenazinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo,

benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiofenilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, imidazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, indolizininilo, isotiazolilo, isoindoliloxadiazolilo, indazolilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazinilo, pirazolilo, purinilo, ftalazinilo, pteridinilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazinilo, tiadiazolilo y similares, y sus óxidos, tales como, por ejemplo, N-óxido de piridilo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:



y similares.

El término "heteroarileno", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical heteroarilo definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo y pirimidinilo.

El término "heterociclilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere colectivamente a grupos heteroalíciclilo y heteroarilo. Aquí, siempre que se indique el número de átomos de carbono en el heterociclo

(por ejemplo, heterociclo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), al menos debe estar presente en el anillo un átomo que no sea carbono (el heteroátomo). Las designaciones tales como "heterociclo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refieren sólo al número de átomos de carbono en el anillo, y no se refieren al número total de átomos en el anillo. Las designaciones tales como "heterociclo de 4-6 miembros" se refiere al número total de átomos que están contenidos en el anillo (es decir, un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros, en el que al menos un átomo es un átomo de carbono, al menos un átomo es un heteroátomo, y los restantes dos a cuatro átomos son átomos de carbono o heteroátomos). Para heterociclos que tienen dos o más heteroátomos, esos dos o más heteroátomos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen sólo tres átomos en el anillo, mientras que los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos cinco átomos en el anillo. El enlace (es decir, la unión a una molécula parental o sustitución adicional) a un heterociclo puede ser vía un heteroátomo o un átomo de carbono.

El término "carbociclilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere colectivamente a grupos aliciclilo y arilo, es decir, estructuras anulares covalentemente cerradas, todas de carbono, que pueden estar saturadas, parcialmente insaturadas, completamente insaturadas o aromáticas. Los anillos carbocíclicos se pueden formar mediante tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Los carbociclos pueden estar opcionalmente sustituidos. El término distingue anillos carbocíclicos de heterocíclicos, en los que la cadena principal anular contiene al menos un átomo

que es diferente de carbono.

Los términos "halógeno", "halo" o "haluro", como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a fluoro, cloro, bromo y yodo.

5 El término "hidroxi", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al monorradical -OH.

El término "ciano", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al monorradical -CN.

10 El término "cianometil", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al monorradical -CH<sub>2</sub>CN.

El término "nitro", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al monorradical -NO<sub>2</sub>-.

El término "oxi", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al dirradical -O-.

15 El término "oxo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al dirradical =O.

El término "carbonilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al dirradical -C(=O)-, que también se puede escribir como -C(O)-.

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

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

25

30

El término "sulfinilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al dirradical  $-S(=O)-$ .

El término "sulfonilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al dirradical  $-S(=O)_2-$ .

5 Los términos "sulfonamida", "sulfonamido" y "sulfonamidilo", como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a los grupos dirradicálicos  $-S(=O)_2-NH-$  y  $-NH-S(=O)_2-$ .

10 Los términos "sulfamida", "sulfamido" y "sulfamidilo", como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren al grupo dirradicálico  $-NH-S(=O)_2-NH-$ .

La expresión "agente reaccionante", como se usa aquí, se refiere a un nucleófilo o electrófilo usado para crear enlaces covalentes.

15 Se entenderá que, en los casos en los que se usan dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, el primer radical nombrado se considera que es el terminal, y el último radical nombrado se considera que está unido a la estructura en cuestión. De este modo, por ejemplo, el radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión mediante el grupo alquilo.

### ***Cierta Terminología Farmacéutica***

25

La expresión "inhibidor de MEK", como se usa aquí, se refiere a un compuesto que muestra una  $IC_{50}$ , con respecto a la actividad de MEK, de no más de alrededor de  $100\ \mu M$ , o no más de alrededor de  $50\ \mu M$ , según se mide en el ensayo de Mek1 cinasa descrito generalmente aquí.  $IC_{50}$  es aquella concentración de inhibidor que reduce

30

la actividad de una enzima (por ejemplo, MEK) hasta un nivel semimáximo. Se ha descubierto que los compuestos descritos aquí muestran inhibición frente a MEK. Los compuestos de la presente invención muestran preferiblemente una IC<sub>50</sub> con respecto a MEK de no más de alrededor de 10  $\mu$ M, más preferiblemente no más de alrededor de 5  $\mu$ M, incluso más preferiblemente no más de alrededor de 1  $\mu$ M, y lo más preferible nmo más de alrededor de 200 nM, según se mide en el ensayo de Mek1 cinasa descrito aquí.

El término "sujeto", "paciente" o "individuo", como se usa aquí con referencia a individuos que sufren un trastorno, y similar, engloba mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otras especies de gorilas y monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, pájaros, peces y similares. En una realización de los métodos y composiciones proporcionados aquí, el mamífero es un ser humano.

Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", y otros equivalentes gramaticales como se usan aquí, incluyen aliviar, disminuir o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección, evitar síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar una regresión de

la enfermedad o afección, aliviar un estado provocado por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección, y pretenden incluir la profilaxis. Los términos incluyen además lograr un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se quiere decir la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. También, un efecto terapéutico se logra con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de forma que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que da a conocer uno o más de los síntomas fisiológicos de la enfermedad, incluso aunque puede que no se haya hecho un diagnóstico de la enfermedad.

Las expresiones "cantidad eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz", como se usan aquí, se refieren a una cantidad suficiente de al menos un agente o compuesto que se administra que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se esté tratando. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe aquí requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en una enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada, en cualquier caso indi-

vidual, se puede determinar usando técnicas tales como un estudio de escala de dosis.

Los términos "administrar", "administrando", "administración", y similares, como se usan aquí, se refieren a los métodos que se pueden usar para permitir el suministro de compuestos o composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular, o infusión), administración tópica y rectal. Aquellos expertos en la técnica están familiarizados con las técnicas de administración que se pueden emplear con los compuestos y métodos descritos aquí, por ejemplo como se explica en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, edición actual; Pergamon; y Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa. En realizaciones preferidas, los compuestos y composiciones descritos aquí se administran oralmente.

El término "aceptable", como se usa aquí con respecto a una formulación, composición o ingrediente, significa que no tiene ningún efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se esté tratando.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no elimina la actividad biológica o propiedades de los compuestos descritos aquí, y es relativamente no tóxico, es decir, el material se puede administrar a un individuo sin provocar efectos biológicos indeseables o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.



La expresión "composición farmacéutica", como se usa aquí, se refiere a un compuesto biológicamente activo, opcionalmente mezclado con al menos un componente químico farmacéuticamente aceptable, tal como, aunque no  
5 limitado a, vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes.

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

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

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

El término "modular", como se usa aquí, significa interaccionar con una diana, ya sea directa o indirectamente, para alterar la actividad de la diana, incluyendo,  
25 a título de ejemplo sólo, potenciar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana, o extender la actividad de la diana.

El término "modulador", como se usa aquí, se refiere a una molécula que interacciona con una diana, ya sea  
30 directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, las interacciones de un agonista y un antagonista.

La expresión "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, sal de un éster, u otro derivado de un compuesto de fórmula I o  
5 fórmula II que, al administrarlo a un recipiente, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito farmacéuticamente aceptable o residuo del mismo. Los derivados o profármacos particularmente favorecidos son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta  
10 invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (*por ejemplo*, permitiendo que el compuesto administrado oralmente se absorba más fácilmente en la sangre), o que potencian el suministro del compuesto parenta-  
15 tal a un compartimiento biológico (*por ejemplo*, el cerebro o sistema linfático).

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a sales que retienen la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto  
20 especificado, y que no son biológica o de otro modo indeseables. Los compuestos descritos aquí pueden poseer grupos ácidos o básicos, y por lo tanto pueden reaccionar con cualquiera de un número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una  
25 sal farmacéuticamente aceptable. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención, o haciendo reaccionar de forma separada un compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico  
30 adecuado, y aislando la sal así formada. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales preparadas mediante reacción de los compuestos des-

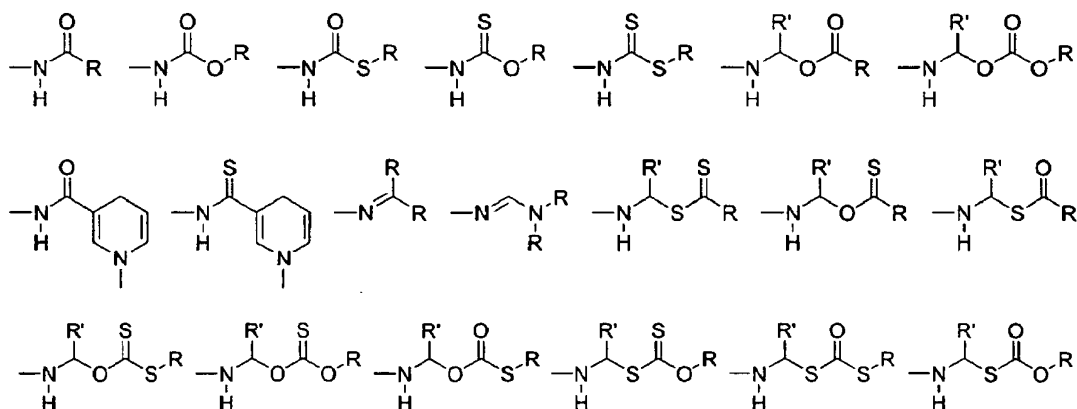
critos aquí con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, incluyendo tales sales acetato, acrilato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, butin-1,4-dioato, canforato, canforsulfonato, caproato, caprilato, 5 clorobenzoato, cloruro, citrato, ciclopentanopropionato, decanoato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexin-1,6-dioato, hidroxibenzoato,  $\gamma$ -hidroxibutirato, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isobutirato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metoxibenzoato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 1-naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, piro-sulfato, pirofosfato, propiolato, ftalato, fenilacetato, fenilbutirato, propanosulfonato, salicilato, succinato, sulfato, sulfito, succinato, 20 suberato, sebacato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato, undeconato y xilenosulfonato. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque en sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. (Véase, por ejemplo, *Berge et al., J. Farm. Sci.* **1977**, *66*, 1-19.) Además, aquellos compuestos descritos aquí que pueden comprender un grupo 30 ácido libre pueden reaccionar con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión

metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales de metales alcalinos o alcalino-térreos representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, y similares. Los ejemplos ilustrativos de bases incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de colina, carbonato sódico,  $N^+(\text{alquilo de } C_{1-4})_4$ , y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. Se debería entender que los compuestos descritos aquí también incluyen la cuaternización de cualesquiera grupos que contienen nitrógenos básicos que puedan contener. Los productos solubles o dispersables en agua o en aceite se pueden obtener mediante tal cuaternización. Véase, por ejemplo, Berge et al., *más arriba*.

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos aquí incluyen, pero no se limitan a, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados N-acílicos, derivados N-aciloxialquílicos, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de Mannich nitrogenadas, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato. En la técnica son bien conocidas las diversas formas de profármacos. Véase, por ejemplo, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 y Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" en A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Ed., 1991, Capítulo 5, p. 113-191; y Bundgaard,

H., *Advanced Drug Delivery Review*, 1992, 8, 1-38, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia.

Los profármacos descritos aquí incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos y combinaciones de estos grupos; profármacos derivados de aminas:



Los profármacos hidroxílicos incluyen, pero no se limitan a, ésteres aciloxialquílicos, ésteres alcoxicarboniloxialquílicos, ésteres alquílicos, ésteres arílicos y ésteres que contienen disulfuro.

Los términos "potenciar" o "que potencia", como se usan aquí, significan incrementar o prolongar en potencia o duración un efecto deseado. De este modo, con respecto a potenciar el efecto de agentes terapéuticos, el término "potenciar" se refiere a la capacidad para incrementar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad eficaz potenciadora", como se usa aquí, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

Las expresiones "combinación farmacéutica", "administrar una terapia adicional", "administrar un agente terapéutico adicional", y similares, como se usan aquí,

se refieren a una terapia farmacéutica que resulta de mezclar o combinar más de un ingrediente activo, e incluyen tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. La expresión "combinación fija" significa  
5 ca que al menos uno de los compuestos descritos aquí, y al menos un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosis. La expresión "combinación no fija" significa que al menos uno de los compuestos descritos aquí, y al menos un co-  
10 agente, se administran a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente con límites de tiempo intervinientes variables, en la que tal administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el organismo del paciente.  
15 Esto también se aplica a terapias de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

Las expresiones "coadministración", "administrado en combinación con", y sus equivalentes gramaticales o similares, como se usan aquí, engloban la administración  
20 de agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma vía o diferente de administración o a los mismos tiempos o tiempos diferentes. En algunas realizaciones, los compuestos des-  
25 critos aquí se coadministrarán con otros agentes. Estas expresiones engloban la administración de dos o más agentes a un animal de forma que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el animal al mismo tiempo. Incluyen la administración simultánea en composiciones se-  
30 paradas, la administración a diferentes tiempos en composiciones separadas, y/o la administración en una composición en la que están presentes ambos agentes. De este mo-

do, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención y el otro u otros agentes se administran en una única composición. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención y el otro u otros agentes se mezclan en la composición.

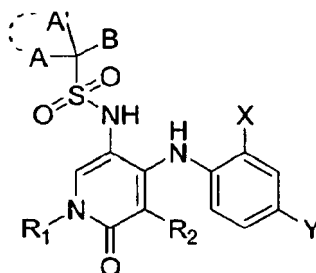
El término "metabolito", como se usa aquí, se refiere a un derivado de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza.

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

El término "metabolizado", como se usa aquí, se refiere a la suma de los procesos (incluyendo, pero sin limitarse a, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) mediante los cuales una sustancia particular es cambiada por un organismo. De este modo, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidativas y reductoras, mientras que la uridina difosfato glucuroniltransferasa cataliza la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Se puede obtener más información sobre el metabolismo a partir de The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª Edición, McGraw-Hill (1996).

### **Compuestos**

Se describen aquí compuestos de fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, polimorfos, ésteres, tautómeros o profármacos de los mismos,



fórmula I

5

en la que

10 B es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; en el que dicho alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, oxi, amina y amina sustituida;

15 A y A' son, cada uno independientemente, H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; en los que cada alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, oxi, amina y amina sustituida; o

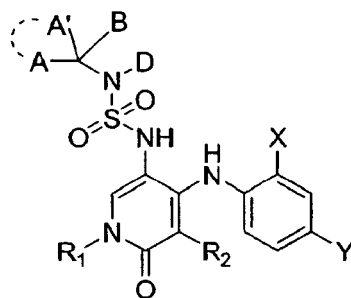
20 A y A' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, en los que cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, hidroxilo, y halógeno;

25 X e Y son, cada uno independientemente, halógeno, metilo, SCH<sub>3</sub> o trifluorometilo;



- R<sub>1</sub> es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
 alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquenilo de C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> o al-  
 quinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; en el que cada grupo alquilo,  
 cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo o alqui-  
 5 nilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sus-  
 tituyentes seleccionados independientemente de  
 halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cianometilo, nitro, azido, tri-  
 fluorometilo, difluorometoxi y fenilo, y uno o  
 10 dos átomos de carbono anulares de dichos grupos  
 cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente susti-  
 tuidos por, independientemente, O, N, o S; o  
 R<sub>1</sub> es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 átomos, grupo  
 el cual puede ser saturado, insaturado o aromá-  
 15 tico, que contiene 1-5 heterátomos seleccionados  
 independientemente de O, N, y S, grupo heterocí-  
 clico el cual está opcionalmente sustituido con  
 1-3 sustituyentes seleccionados independiente-  
 mente de halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 20 alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cianometilo, nitro, azi-  
 do, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo; y  
 R<sub>2</sub> es H, halógeno, hidroxilo, azido, ciano, cianome-  
 toxi, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
 alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquenilo de C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> o al-  
 25 quinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, en el que cada grupo alquilo,  
 cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo o alqui-  
 nilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sus-  
 tituyentes seleccionados independientemente de  
 halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cia-  
 30 nometilo, nitro, azido, trifluorometilo y feni-  
 lo.

También se describen aquí compuestos de fórmula II, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, polimorfos, ésteres, tautómeros o profármacos de los mismos,



fórmula II

en la que

10

B es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; en el que dicho alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, oxi, amina y amina sustituida;

15

A y A' son, cada uno independientemente, H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; en los que cada alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, oxi, amina y amina sustituida; o

20

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

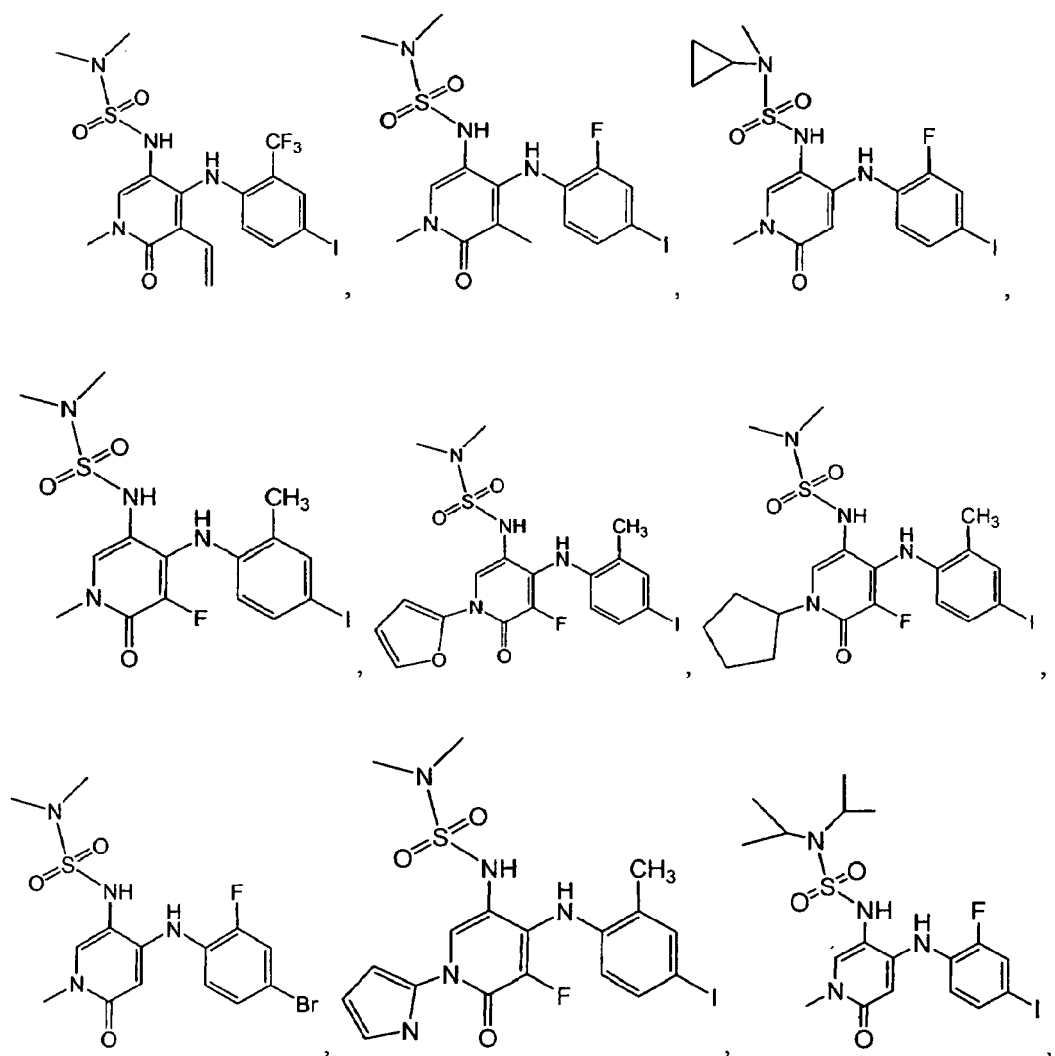
25

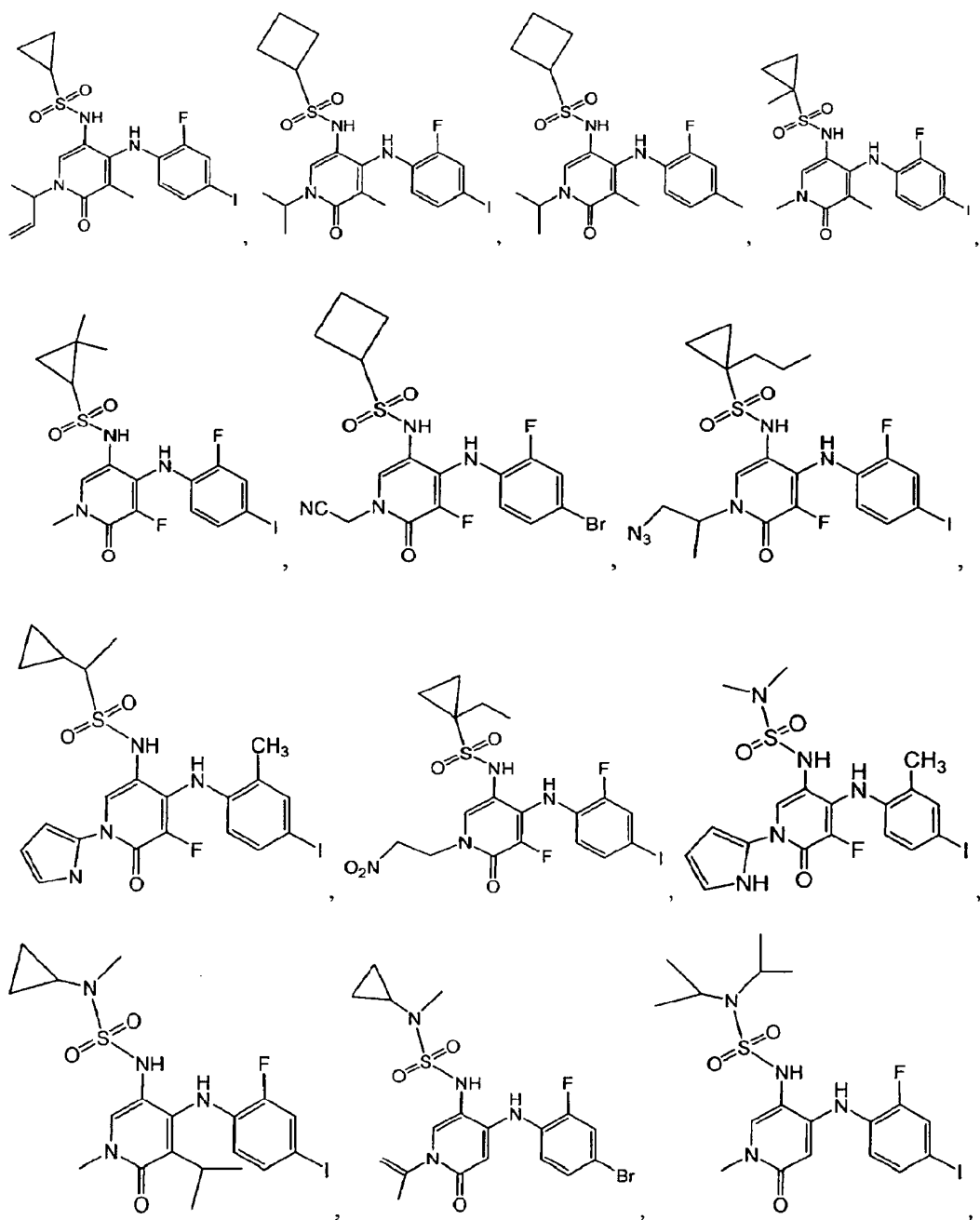
- X e Y son, cada uno independientemente, halógeno, metilo, SCH<sub>3</sub> o trifluorometilo;
- R<sub>1</sub> es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno de C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> o alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; en el que cada uno de dichos grupos alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno y alquino está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo, y uno o dos átomos de carbono anulares de dichos grupos cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos por, independientemente, O, N, o S; o
- R<sub>1</sub> es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 átomos, grupo el cual puede ser saturado, insaturado o aromático, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, y S, grupo heterocíclico el cual está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo;
- R<sub>2</sub> es H, halógeno, hidroxilo, azido, ciano, cianometilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno de C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> o alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, en el que cada uno de dichos grupos alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno y alquino está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo

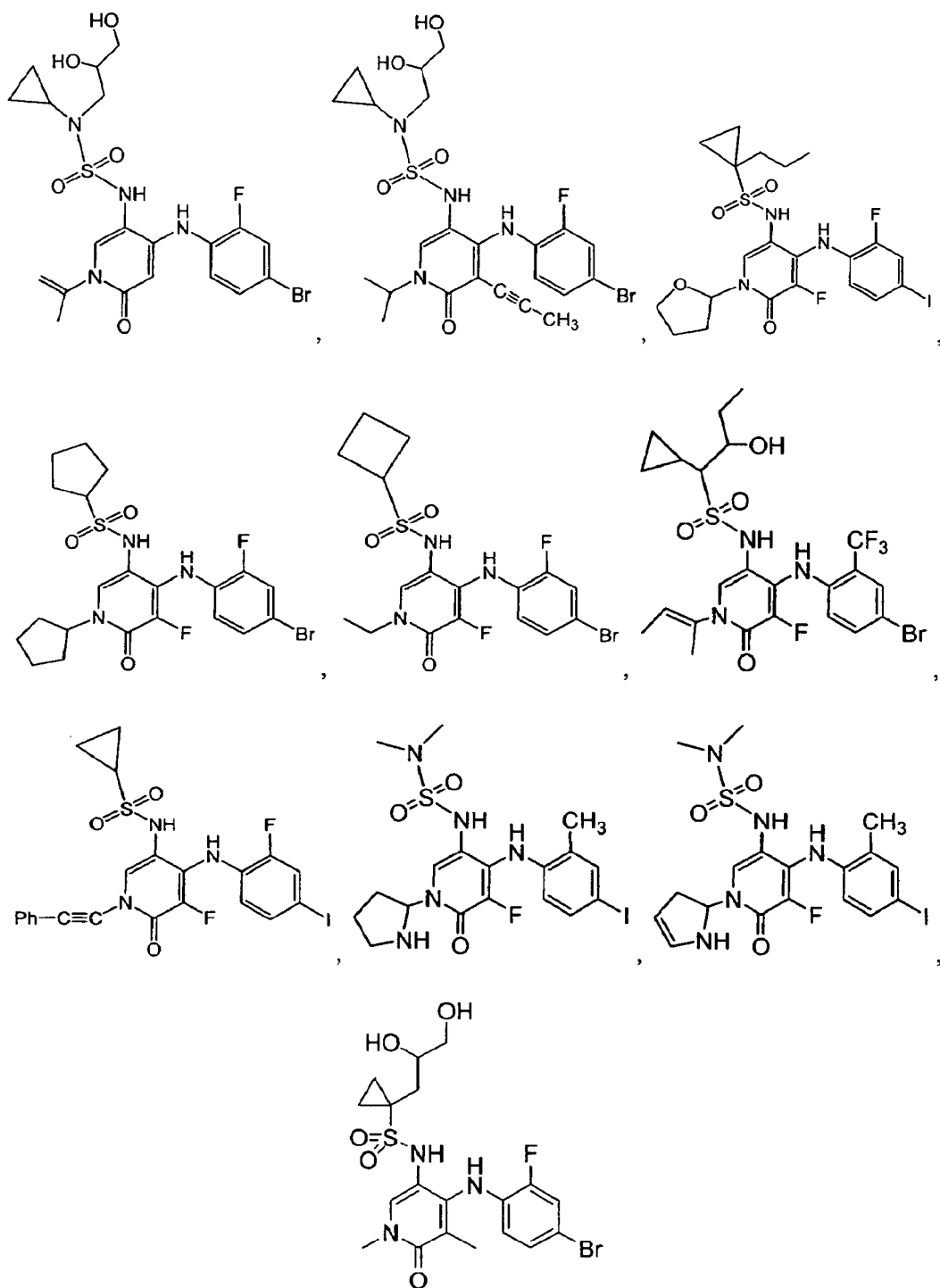
y fenilo; y

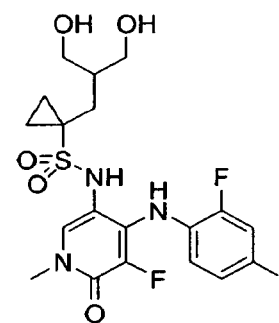
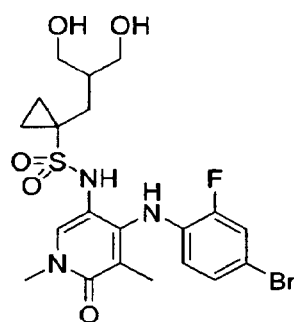
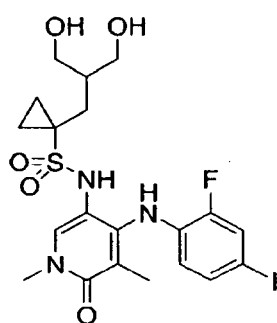
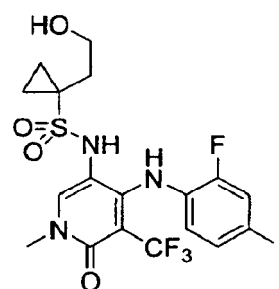
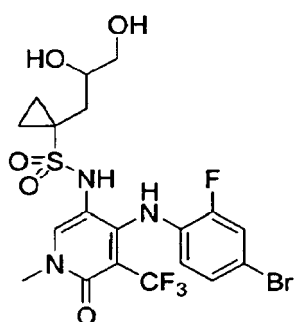
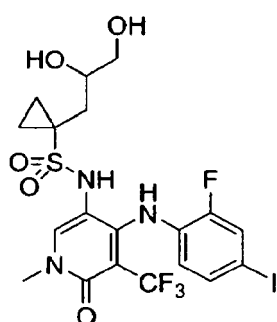
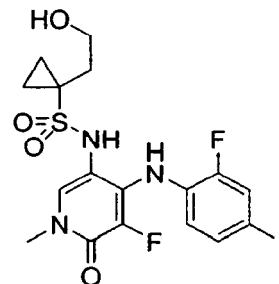
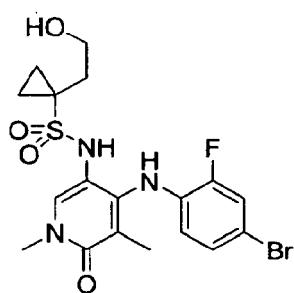
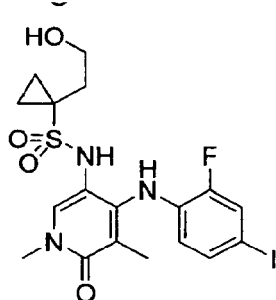
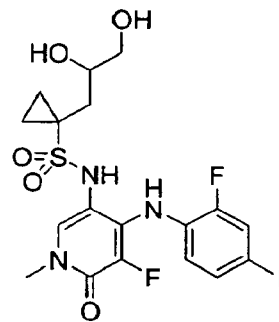
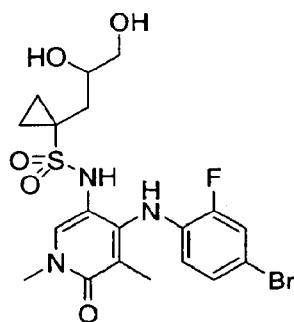
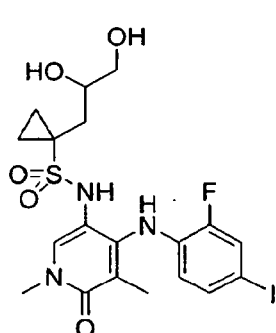
D es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

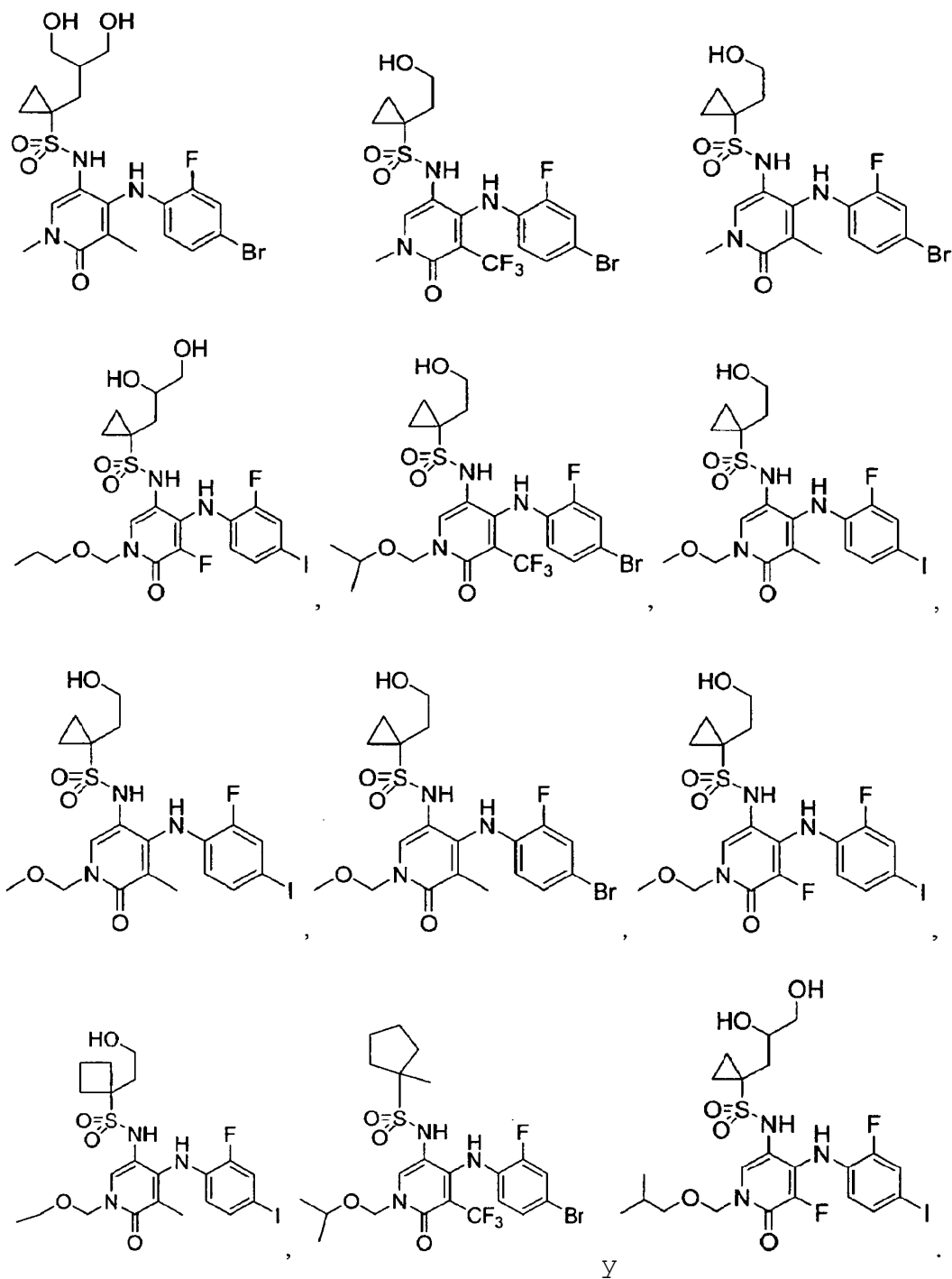
En realizaciones posteriores o adicionales, los  
5 compuestos de fórmula I o fórmula II se seleccionan de los siguientes:











5

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

En realizaciones posteriores o adicionales, la in-



vención proporciona compuestos de fórmula I o de fórmula II y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

En realizaciones posteriores o adicionales, la invención proporciona compuestos de fórmula I o de fórmula II y sus profármacos farmacéuticamente aceptables.

15 En realizaciones posteriores o adicionales,  $R_1$  está condensado al anillo al que está unido.

En realizaciones posteriores o adicionales, B es H, alquilo de  $C_1-C_4$ , o alquenilo de  $C_2-C_6$ , en el que dicho alquenilo de  $C_2-C_6$  está opcionalmente sustituido con uno  
20 o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, oxi, amina y amina sustituida.

En realizaciones posteriores o adicionales, A y A' son cada uno independientemente H, alquilo de  $C_1-C_4$ , o alquenilo de  $C_2-C_6$ , en los que dicho alquenilo de  $C_2-C_6$   
25 está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, oxi, amina y amina sustituida.

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

Los compuestos de fórmula I o fórmula II, sales

farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, profármacos farmacéuticamente aceptables, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden modular la actividad de enzimas MEK; y, como tales, son útiles para tratar enfermedades o afecciones en las que la actividad aberrante de enzimas MEK contribuye a la patología y/o síntomas de una enfermedad o afección.

### ***Procedimientos Sintéticos***

10

En otro aspecto, se proporcionan métodos para sintetizar los compuestos descritos aquí. En algunas realizaciones, los compuestos descritos aquí se pueden preparar mediante los métodos descritos más abajo. Los procedimientos y ejemplos más abajo están destinados a ilustrar esos métodos. Ni los procedimientos ni los ejemplos se deberían de interpretar como limitantes de la invención de ninguna manera. Los compuestos descritos aquí también se pueden sintetizar usando técnicas sintéticas estándar conocidas por los expertos en la técnica, o usando métodos conocidos en la técnica en combinación con métodos descritos aquí. Además, los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción presentados aquí pueden variar según la práctica y conocimiento de los expertos en la técnica.

20  
25

Los materiales de partida usados para la síntesis de los compuestos como se describen aquí se pueden obtener a partir de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.), o los materiales de partida se pueden sintetizar. Los compuestos descritos aquí, y otros compuestos relacionados que tienen sustituyentes diferentes, se pue-

30

den sintetizar usando técnicas y materiales conocidos por los expertos en la técnica, tales como se describen, por ejemplo, en March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>a</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>a</sup> Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001), y Greene y Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3<sup>a</sup> Ed., (Wiley 1999) (todos los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad). Los métodos generales para la preparación de compuestos como se describen aquí se pueden derivar a partir de reacciones conocidas en el campo, y las reacciones se pueden modificar mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados, como sería reconocido por la persona experta, para la introducción de los diversos restos encontrados en las fórmulas según se proporcionan aquí. Como guía, se pueden utilizar los siguientes métodos sintéticos.

#### Formación de Enlaces Covalentes Mediante Reacción de un Electrófilo con un Nucleófilo

20

Los compuestos descritos aquí se pueden modificar usando diversos electrófilos o nucleófilos para formar nuevos grupos funcionales o sustituyentes. La tabla a continuación titulada "Ejemplos de Enlaces Covalentes y sus Precursores" enumera ejemplos seleccionados de enlaces covalentes y grupos funcionales precursores que producen y se pueden usar como guía con respecto a la variedad de combinaciones de electrófilos y nucleófilos disponibles. Los grupos funcionales precursores se muestran como grupos electrófilos y grupos nucleófilos.

#### *Ejemplos de Enlaces Covalentes y sus Precursores*

Producto de enlazamiento covalente	Electrófilo	nucleófilo
Carboxamidas	Ésteres activados	Aminas/anilinas
Carboxamidas	Azidas acíclicas	Aminas/anilinas
Carboxamidas	Haluros acíclicos	Aminas/anilinas
Ésteres	Haluros acíclicos	Alcoholes/fenoles
Ésteres	Nitrilos acíclicos	Alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Nitrilos acíclicos	Aminas/anilinas
Iminas	Aldehídos	Aminas/anilinas
Hidrazonas	Aldehídos o cetonas	Hidrazinas
Oximas	Aldehídos o cetonas	Hidroxilaminas
Alquilaminas	Haluros de alquilo	Aminas/anilinas
Ésteres	Haluros de alquilo	Ácidos carboxílicos
Tioéteres	Haluros de alquilo	Tioles
Éteres	Haluros de alquilo	Alcoholes/fenoles
Tioéteres	Alquilsulfonatos	Tioles
Ésteres	Alquilsulfonatos	Ácidos carboxílicos
Éteres	Alquilsulfonatos	Alcoholes/fenoles
Ésteres	Anhídridos	Alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Anhídridos	Aminas/anilinas
Tiofenoles	Haluros de arilo	Tioles
Arilaminas	Haluros de arilo	Aminas
Tioéteres	Azindinas	Tioles
Ésteres de boronato	Boronatos	Glicoles
Carboxamidas	Ácidos carboxílicos	Aminas/anilinas
Ésteres	Ácidos carboxílicos	Alcoholes

	cos	
Hidrazinas	Hidrazidas	Ácidos carboxílicos
N-acilureas o anhidridos	Carbodiimidas	Ácidos carboxílicos
Ésteres	Diazoalcanos	Ácidos carboxílicos
Tioéteres	Epóxidos	Tioles
Tioéteres	Haloacetamidas	Tioles
Amotriazinas	Halotriazinas	Aminas/anilinas
Éteres de triazinilo	Halotriazinas	Alcoholes/fenoles
Amidinas	Imidoésteres	Aminas/anilinas
Ureas	Isocianatos	Aminas/anilinas
Uretanos	Isocianatos	Alcoholes/fenoles
Tioureas	Isotiocianatos	Aminas/anilinas
Tioéteres	Maleimidas	Tioles
Ésteres de fosfito	Fosforamiditos	Alcoholes
Éteres de sililo	Haluros de sililo	Alcoholes
Alquilaminas	Ésteres de sulfonato	Aminas/anilinas
Tioéteres	Ésteres de sulfonato	Tioles
Ésteres	Ésteres de sulfonato	Ácidos carboxílicos
Éteres	Ésteres de sulfonato	Alcoholes
Sulfonamidas	Haluros de sulfonilo	Aminas/anilinas
Ésteres de sulfonato	Haluros de sulfonilo	Fenoles/alcoholes

Uso de Grupos Protectores

En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos  
5 hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando estos son  
deseados en el producto final, para evitar su participa-  
ción indeseada en las reacciones. Los grupos protectores  
se usan para bloquear algunos o todos los restos reactivos  
y evitar que tales grupos participen en reacciones  
10 químicas hasta que se elimine el grupo protector. Se pre-  
fiere que cada grupo protector se pueda eliminar por di-  
ferentes medios. Los grupos protectores que se escinden  
en condiciones de reacción totalmente dispares satisfacen  
el requisito de la eliminación diferencial. Los grupos  
15 protectores se pueden eliminar mediante ácido, base, e  
hidrogenolisis. Los grupos tales como tritilo, dimetoxi-  
tritilo, acetal y t-butildimetilsililo son lábiles a áci-  
do, y se pueden usar para proteger restos reactivos car-  
boxílicos o hidroxílicos en presencia de grupos amino  
20 protegidos con grupos Cbz, que se pueden eliminar median-  
te hidrogenolisis, y grupos Fmoc, que son lábiles a ba-  
ses. Los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxilo  
se pueden bloquear con grupos lábiles a bases tales  
como, pero sin limitarse a, metilo, etilo, y acetilo, en  
25 presencia de aminos bloqueados con grupos lábiles a áci-  
dos tales como carbamato de t-butilo o con carbamatos que  
son estables tanto en ácidos como en bases pero que se  
pueden eliminar de forma hidrolítica.

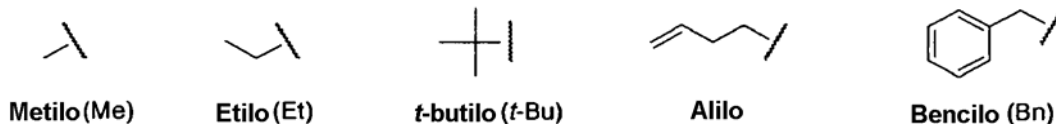
Los restos reactivos de ácido carboxílico e  
30 hidroxílicos también se pueden bloquear con grupos pro-  
tectores eliminables hidrolíticamente tales como el grupo  
bencilo, mientras que los grupos amina capaces de un en-

lace de hidrógeno con ácidos se pueden bloquear con grupos lábiles a bases tales como Fmoc. Los restos reactivos de ácido carboxílico se pueden proteger mediante conversión en compuestos de éster simples como se ejemplifica aquí, o se pueden bloquear con grupos protectores eliminables de forma oxidativa tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino coexistentes se pueden bloquear con sililcarbamatos lábiles a fluoruro.

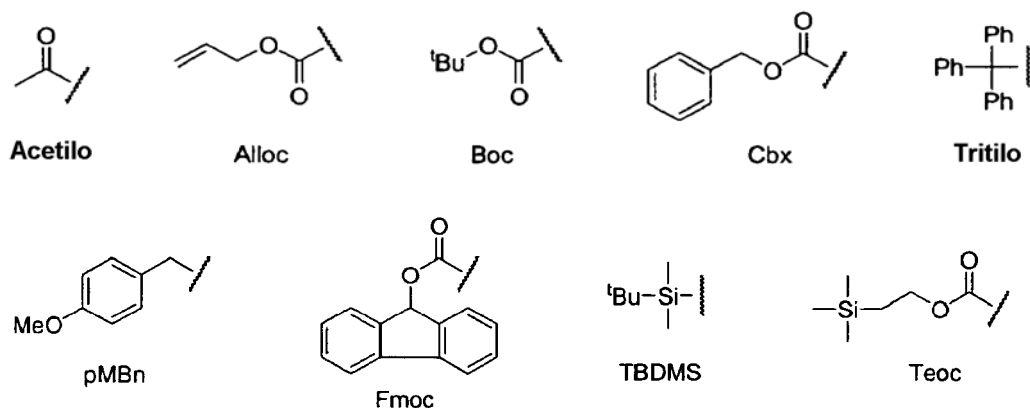
Los grupos bloqueantes alílicos son útiles en presencia de grupos protectores de ácidos y bases, puesto que los primeros son estables y se pueden eliminar subsiguientemente mediante catálisis con metales o con ácidos pi. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo se puede desproteger con una reacción catalizada mediante Pd en presencia de un carbamato de t-butilo lábil a ácidos o grupos protectores de acetato lábiles a bases. Aún otra forma de grupo protector es una resina a la que puede estar unido un compuesto o intermedio. En tanto que el resto esté unido a la resina, ese grupo funcional está bloqueado y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

Los grupos protectores o bloqueantes se pueden seleccionar de:

25



- 111 -



En Greene y Wuts, Protective Groups in Organic  
 5 Synthesis, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999,  
 y en Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New  
 York, NY, 1994, que se incorporan aquí como referencia en  
 su totalidad, se describen otros grupos protectores, más  
 una descripción detallada de técnicas aplicables a la  
 10 creación de grupos protectores y su eliminación.

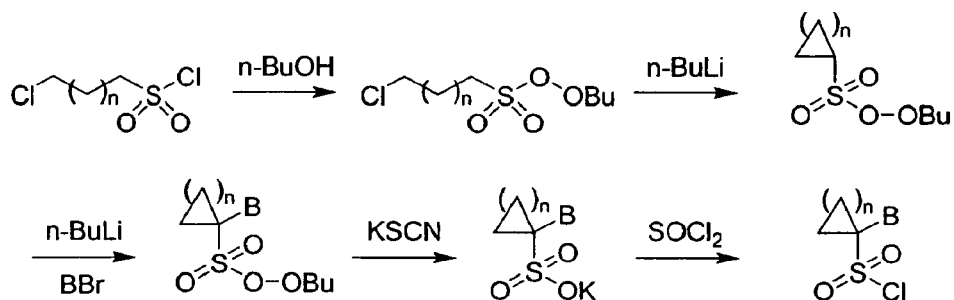
#### Preparación de compuestos de fórmula I y fórmula II

Se describen aquí procedimientos para la prepara-  
 15 ción de compuestos de fórmula I y fórmula II que se pue-  
 den sintetizar según los esquemas de reacción a continua-  
 ción.

#### I. Preparación de cloruros de alquilosulfonilo

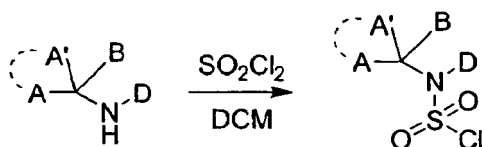
20





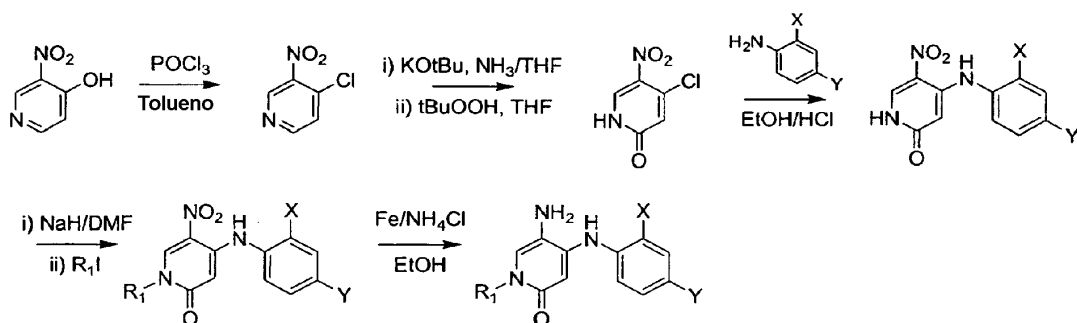
## II. Preparación de cloruros de alquilsulfonamidilo

- 5 Se tratan aminas con cloruro de sulfurilo en diclorometano para formar cloruros de sulfonamidilo



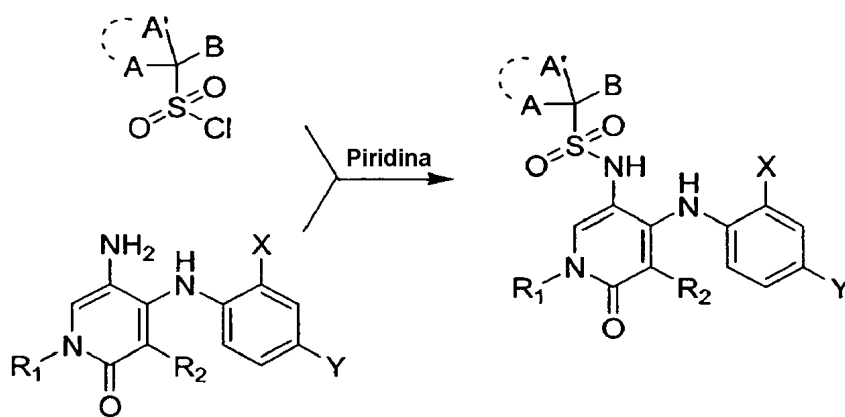
## 10 III. Preparación de arilaminas

- Se hace reaccionar 4-hidroxí-3-nitropiridina con oxícloruro de fósforo para formar 4-cloro-3-nitropiridina, que se convierte en la piridona correspondiente mediante reacción con una base. El tratamiento con 2-X-4-Y-benzamina en presencia de ácido da la diarilamina. La piridona se puede alquilar mediante desprotonación y reacción subsiguiente con el haluro de alquilo apropiado. La reducción del grupo nitro da N-(4-(arilamino)-1-R<sub>1</sub>-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)aminas para la reacción posterior con cloruros de alquilsulfonilo para formar compuestos de fórmula I, o con cloruros de alquilsulfonamidilo para formar compuestos de fórmula II.



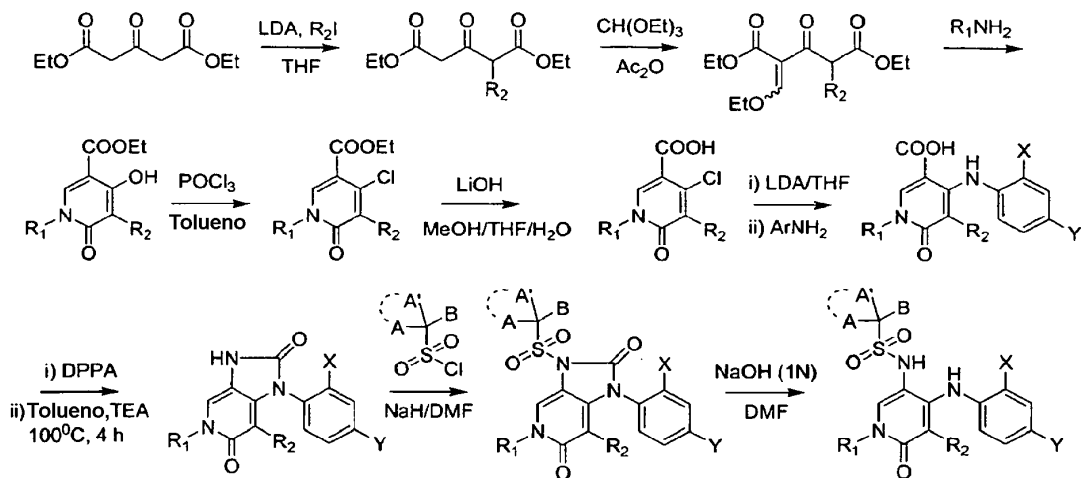
### III. Preparación de sulfonamidas; compuestos de fórmula I

- 5 Las arilaminas se acoplan con cloruros de alquil-sulfonilo ( $\text{AA}'\text{C(B)-SO}_2\text{-Cl}$ ) para formar *N*-(4-(arilamino)-1- $\text{R}_1$ -5- $\text{R}_2$ -6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)alquilsulfonamidas



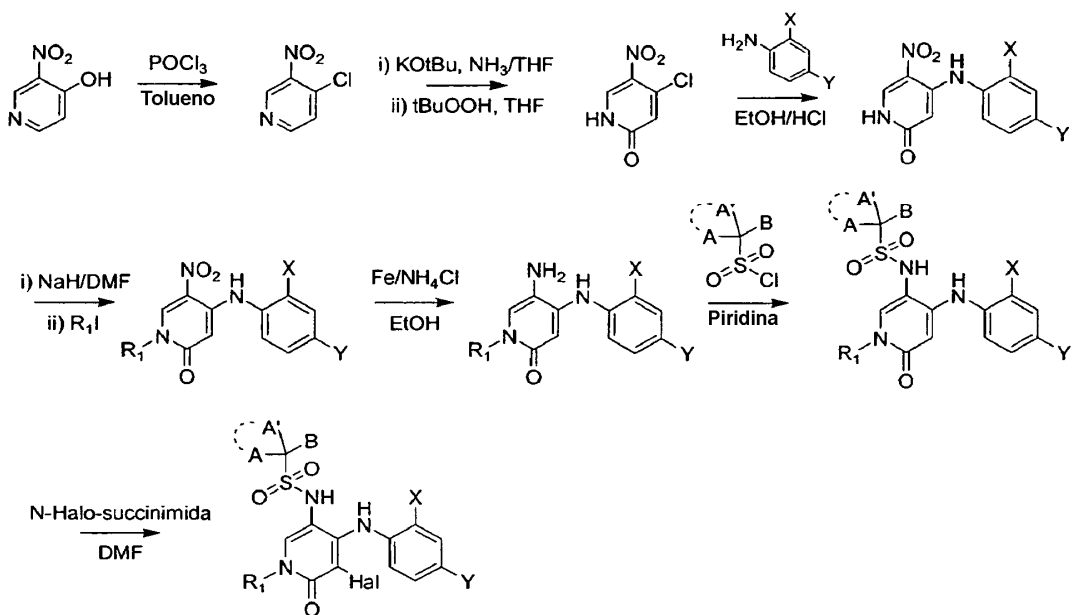
10

Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar según el esquema a continuación



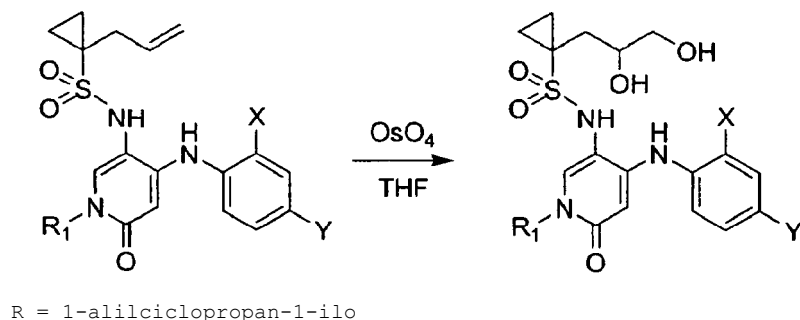
Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar según el esquema a continuación

5



Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar según el esquema a continuación, para proporcionar N-(4-  
 10 (arilamino)-1-R<sub>1</sub>-5-R<sub>2</sub>-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)(alquilo dihidroxi sustituido)sulfonamidas.

- 115 -

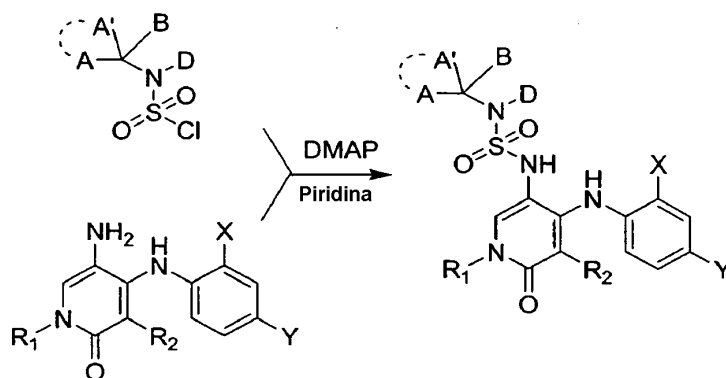


## IV. Preparación de sulfamidas; compuestos de fórmula II

5

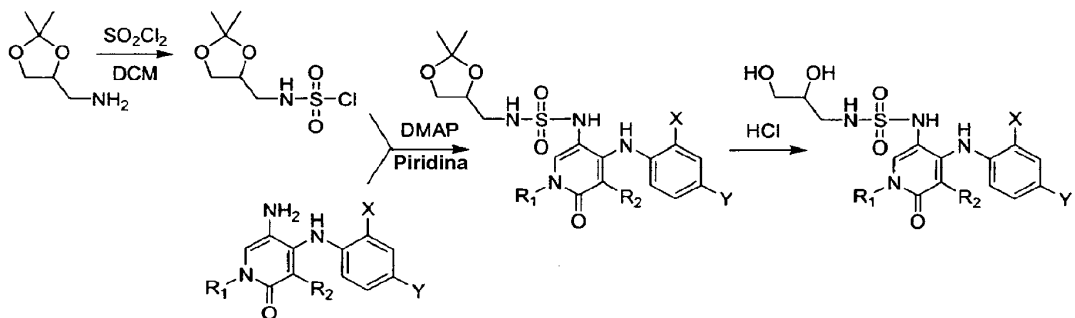
Se acoplan arilaminas con cloruros de alquilsulfo-  
namidilo ( $\text{AA}'\text{C}(\text{B})-\text{N}(\text{D})-\text{SO}_2-\text{Cl}$ ) para formar N-(4-  
(arilamino)-1- $\text{R}_1$ -5- $\text{R}_2$ -6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-  
il)alquilsulfamidas

10



15

Los compuestos de fórmula II también se pueden preparar  
según el esquema a continuación, para proporcionar N-(4-  
(arilamino)-1- $\text{R}_1$ -5- $\text{R}_2$ -6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-  
il)(alquilo dihidroxi sustituido)sulfamidas.



### ***Otras Formas de Compuestos de fórmula I o fórmula II***

#### **5 Isómeros de compuestos de fórmula I o fórmula II**

Los compuestos descritos aquí pueden existir como isómeros geométricos. Los compuestos descritos aquí pueden poseer uno o más dobles enlaces. Los compuestos presentados aquí incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas correspondientes de los mismos. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Los compuestos descritos aquí incluyen todos los tautómeros posibles dentro de las fórmulas descritas aquí. Los compuestos descritos aquí pueden poseer uno o más centros quirales, y cada centro puede existir en la configuración R o S. Los compuestos descritos aquí incluyen todas las formas diastereómeras, enantiómeras, y epímeras, así como las mezclas correspondientes de las mismas. En realizaciones adicionales de los compuestos y métodos proporcionados aquí, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, que resultan de una única etapa preparativa, combinación, o interconversión, también pueden ser útiles para las aplicaciones descritas aquí. Los compuestos descritos aquí se pueden preparar como sus estereoisómeros

individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo, para formar un par de compuestos diastereoisómeros, separar los diastereoisómeros, y recuperar los enantiómeros  
5 ópticamente puros. Aunque se puede llevar a cabo la resolución de enantiómeros usando derivados diastereómeros covalentes de los compuestos descritos aquí, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales diastereómeras cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas  
10 distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.), y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros se pueden separar mediante cromatografía quiral, o preferiblemente mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubili-  
15 dad. El enantiómero ópticamente puro se recupera entonces, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no diese como resultado racemización. En Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantio-  
20 mers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, incorporada aquí como referencia en su totalidad, se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica.

25

#### Compuestos marcados de fórmula I o fórmula II

También se describen aquí compuestos de fórmula I o fórmula II marcados isotópicamente, y métodos para tratar  
30 trastornos. Por ejemplo, la invención proporciona métodos para tratar enfermedades, administrando compuestos de fórmula I o fórmula II marcados isotópicamente. Los com-

puestos de fórmula I o fórmula II marcados isotópicamente se pueden administrar como composiciones farmacéuticas. De este modo, los compuestos de fórmula I o fórmula II también incluyen compuestos marcados isotópicamente, que  
5 son idénticos a los citados aquí, pero por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden in-  
10 corporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor o cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos descritos aquí, sales farmacéuticamente acepta-  
15 bles, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos, o derivados de los mismos, que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos de fórmula I marcados isotópicamente, por ejemplo aque-  
20 llos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en los tejidos. Los isótopos tritados, es decir,  $^3\text{H}$ , y de carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación  
25 y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede dar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semivida in vivo o una reducción de las necesidades de do-  
30 sificación, y, por tanto, puede ser preferida en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente, sales farmacéuticamente aceptables, éster, profármaco,

solvato, hidrato o derivado de los mismos, se pueden preparar generalmente llevando a cabo procedimientos descritos aquí, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos descritos aquí se pueden marcar por otros medios, incluyendo, pero sin limitarse a, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes, o marcadores quimioluminiscentes.

#### Sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I o fórmula II

También se describen aquí sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I o fórmula II, y métodos para tratar trastornos. Por ejemplo, la invención proporciona métodos para tratar enfermedades, administrando sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I o fórmula II. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I o fórmula II se pueden administrar como composiciones farmacéuticas.

De este modo, los compuestos descritos aquí se pueden preparar como sales farmacéuticamente aceptables formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se sustituye por un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalino-térreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica. Las sales de adición de bases también se pueden preparar haciendo reaccionar la forma de ácido libre de los compuestos descritos aquí con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a, bases orgánicas, tales como etanolamina, dieta-



nolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares, y bases inorgánicas tales como hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, y similares. Además,  
5 las formas salinas de los compuestos descritos se pueden preparar usando sales de los materiales de partida o de los intermedios.

Adicionalmente, los compuestos descritos aquí se pueden preparar como sales farmacéuticamente aceptables  
10 formadas haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico,  
15 ácido metafosfórico, y similares; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido p-  
20 toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido arilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-  
25 hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenbis-(3-hidrox-2-en-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético  
30 co terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, y ácido mucónico.

Solvatos de compuestos de fórmula I o fórmula II

También se describen aquí solvatos de compuestos de  
5 fórmula I o fórmula II, y métodos para tratar trastornos.  
Por ejemplo, la invención proporciona métodos para tratar  
enfermedades, administrando solvatos de compuestos de  
fórmula I o fórmula II. Los solvatos de compuestos de  
fórmula I o fórmula II se pueden administrar como compo-  
10 siciones farmacéuticas.

Los solvatos contienen cantidades estequiométricas  
o no estequiométricas de un disolvente, y se pueden for-  
mar durante el proceso de cristalización con disolventes  
farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y  
15 similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es  
agua; o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es  
alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos aquí se  
pueden preparar o formar convenientemente durante los  
procedimientos descritos aquí. A título de ejemplo sólo,  
20 los hidratos de los compuestos descritos aquí se pueden  
preparar convenientemente mediante recristalización en  
una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, usando di-  
solventes orgánicos que incluyen, pero no se limitan a,  
dioxano, tetrahidrofurano o metanol. Además, los compues-  
25 tos proporcionados aquí pueden existir en formas no sol-  
vatadas así como solvatadas. En general, las formas sol-  
vatadas se consideran equivalentes a las formas no solva-  
tadas para los fines de los compuestos y métodos propor-  
cionados aquí.

30

Polimorfos de compuestos de fórmula I o fórmula II

También se describen aquí polimorfos de compuestos de fórmula I o fórmula II, y métodos para tratar trastornos. Por ejemplo, la invención proporciona métodos para tratar enfermedades, administrando polimorfos de compuestos de fórmula I o fórmula II. Los polimorfos de compuestos de fórmula I o fórmula II se pueden administrar como composiciones farmacéuticas.

De este modo, los compuestos descritos aquí incluyen todas sus formas cristalinas, conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos pueden tener diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad, y solubilidad. Diversos factores, tales como el disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización, y la temperatura de almacenamiento, pueden provocar que domine una forma cristalina individual.

#### Profármacos de los compuestos de fórmula I o fórmula II

También se describen aquí profármacos de compuestos de fórmula I o fórmula II, y métodos para tratar trastornos. Por ejemplo, la invención proporciona métodos para tratar enfermedades, administrando profármacos de compuestos de fórmula I o fórmula II. Los profármacos de compuestos de fórmula I o fórmula II se pueden administrar como composiciones farmacéuticas.

Los profármacos son generalmente precursores farmacéuticos que, tras la administración a un sujeto y la absorción subsiguiente, se convierten en una especie activa

o más activa vía algún proceso, tal como conversión mediante una ruta metabólica. Algunos profármacos tienen un grupo químico presente en el profármaco que le hacen menos activo y/o confiere solubilidad o alguna otra propiedad al fármaco. Una vez que el grupo químico se ha escindido y/o modificado del profármaco, se genera el fármaco activo. Los profármacos se usan a menudo debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco parental. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante administración oral, mientras que el progenitor no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco parental. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto como se describe aquí que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular en la que la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad, pero que luego se hidroliza metabólicamente en el ácido carboxílico, la entidad activa, una vez que está dentro de la célula, en la que la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo adicional de un profármaco puede ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido, en el que el péptido se metaboliza para revelar el resto activo.

Los profármacos se pueden diseñar como derivados farmacéuticos reversibles, para uso como modificadores para potenciar el transporte farmacéutico a tejidos específicos de sitios. El diseño de profármacos hasta la fecha ha sido para incrementar la solubilidad eficaz en agua del compuesto terapéutico para llevarlo a regiones en las que el agua es el principal disolvente. Véanse, por ejemplo, Fedorak et al., Am. J. Physiol., 269: G210-

218 (1995); McLoed et al., *Gastroenterol*, 106:405-413  
(1994); Hochhaus et al., *Biomed. Chrom.*, 6:283-286  
(1992); J. Larsen y H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*,  
37, 87 (1987); J. Larsen et al., *Int. J. Pharmaceutics*,  
5 47, 103 (1988); Sinkula et al., *J. Pharm. Sci.*, 64:181-  
210 (1975); T. Higuchi y V. Stella, *Prodrugs as Novel De-  
livery Systems*, Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series; y  
Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*,  
American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,  
10 1987, todos incorporados aquí como referencia.

Adicionalmente, los derivados profarmacéuticos de  
compuestos descritos aquí se pueden preparar mediante mé-  
todos conocidos por las personas de pericia normal en la  
técnica (por ejemplo, para detalles adicionales véase  
15 Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemis-  
try Letters*, Vol. 4, p. 1985). A título de ejemplo sólo,  
se pueden preparar profármacos apropiados haciendo reac-  
cionar un compuesto no derivatizado de fórmula I o fórmu-  
la II con un agente carbamilante adecuado, tal como, pero  
20 sin limitarse a, 1,1-aciloxialquilcarbonoclorhidrato,  
carbonato de para-nitrofenilo, o similar. Las formas pro-  
farmacéuticas de los compuestos descritos aquí, en las  
que el profármaco se metaboliza *in vivo* para producir un  
derivado como se expone aquí, están incluidas dentro del  
25 alcance de las reivindicaciones. De hecho, algunos de los  
compuestos descritos aquí pueden ser un profármaco para  
otro derivado o compuesto activo.

En algunas realizaciones, los profármacos incluyen  
compuestos en los que un resto de aminoácido, o una cade-  
30 na polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o  
cuatro) restos de aminoácidos, se une covalentemente a  
través de un enlace de amida o de éster a un grupo amino,

hidroxi o ácido carboxílico libre de compuestos de la presente invención. Los restos de aminoácido incluyen, pero no se limitan a, los 20 aminoácidos de origen natural diseñados habitualmente mediante símbolos de tres letras, y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. También están englobados tipos adicionales de profármacos.

10 Los compuestos de fórmula I o fórmula II que tienen grupos amino, amido, hidroxi o carboxílico libres se pueden convertir en profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se pueden derivatizar como amidas o ésteres alquílicos. Los grupos hidroxi libres se pueden derivatizar usando grupos que incluyen, pero no se limitan a, hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxicarbonilos, como se esquematiza en *Advanced Drug Delivery Reviews* **1996**, 19, 115. También están incluidos los profármacos de carbamatos de grupos  
15 hidroxi y amino, así como los profármacos de carbonatos, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxi.

También está incluida la derivatización de grupos hidroxi como (aciloxi)metil y (aciloxi)etil éteres, en  
25 los que el grupo acilo puede ser un éster alquílico, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero no se limitan a, funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico, o en los que el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describe anteriormente. Los profármacos de este tipo se describen en *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Las aminas libres también se pueden derivatizar como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos pro-  
30

farmacéuticos pueden incorporar grupos que incluyen, pero no se limitan a, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

Los sitios en las porciones de anillos aromáticos de compuestos de fórmula I o fórmula II pueden ser susceptibles a diversas reacciones metabólicas; por lo tanto, la incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras de los anillos aromáticos puede reducir, minimizar o eliminar esta ruta metabólica.

### ***Composiciones farmacéuticas***

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

### ***Modulación de MEK***

También se describen aquí métodos para modular la

actividad de MEK poniendo en contacto MEK con una cantidad de un compuesto de fórmula I o fórmula II suficiente para modular la actividad de MEK. Modular puede ser inhibir o activar la actividad de MEK. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK poniendo en contacto MEK con una cantidad de un compuesto de fórmula I o fórmula II suficiente para inhibir la actividad de MEK. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en una disolución poniendo en contacto dicha disolución con una cantidad de un compuesto de fórmula I o fórmula II suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicha disolución. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto descrito aquí suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicha célula. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto descrito aquí suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho tejido. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto descrito aquí suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho organismo. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto descrito aquí suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho animal. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en un



mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de un compuesto descrito aquí suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho mamífero. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en un ser humano poniendo en contacto dicho ser humano con una cantidad de un compuesto descrito aquí suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho ser humano.

#### 10 ***Crecimiento celular anormal***

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

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

combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en los que las cantidades del compuesto, sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado, y del agente quimioterapéutico son eficaces juntas inhibiendo el crecimiento celular anormal. Actualmente se conocen en la técnica muchos agentes quimioterapéuticos, y se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, y antian-

15 drógenos.

También se describen métodos para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprenden administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I o fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo, en combinación con terapia de radiación, en los que las cantidades del compuesto, sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado, en combinación con la terapia de radiación son eficaces inhibiendo el crecimiento celular anormal o tratando el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. En la técnica se conocen técnicas para administrar terapia de radiación, y estas técnicas se pueden usar en la terapia de combinación descrita aquí. La administración del compuesto de fórmula I o fórmula II en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe aquí.

20

25

30

La invención también se refiere a un método y a una

composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o fórmula II, o o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo, o un derivado del mismo marcado isotópicamente, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transducción de señales, y agentes anti-proliferativos.

Se pueden usar agentes antiangiogénicos, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa 2 de la matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa 9 de la matriz), e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), conjuntamente con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas aquí. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de la matriz útiles se describen en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), la Solicitud de Patente Europea n° 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), la Solicitud de Patente Europea n° 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), los documentos WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), la Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), la Publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), los documentos WO 90/05719 (publicado el 31 de

mayo de 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), la Solicitud Internacional PCT n° PCT/IB98/01113 (presentada el 5 de 21 julio de 1998), la Solicitud de Patente Europea n° 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), la Solicitud de Patente de Gran Bretaña n° 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), la Solicitud Provisional de los Estados Unidos n° 60/148.464 (presentada el 12 de agosto 10 de 1999), la patente de Estados Unidos 5.863. 949 (expedida el 26 de enero de 1999), la patente de Estados Unidos 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999), y la Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997), todos los cuales se incorporan aquí como 15 referencia en sus totalidades. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca actividad o ninguna inhibiendo MMP-1. Son más preferidos aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con relación a las otras metaloproteinasas de la matriz (es decir, MMP-1, 20 MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, y RS 13-0830.

## 25 ***Modos de Administración***

Se describen aquí compuestos de fórmula I o fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero, o profármaco de los mismos. También se describen composiciones farmacéuticas que com- 30 prenden un compuesto de fórmula I o fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster,

tautómero o profármaco del mismo. Los compuestos y composiciones descritos aquí se pueden administrar solos o en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, según la práctica farmacéutica estándar.

La administración de los compuestos y composiciones descritos aquí se puede efectuar mediante cualquier método que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen rutas orales, rutas intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión), tópica, y administración rectal. Por ejemplo, los compuestos descritos aquí se pueden administrar localmente al área que necesite tratamiento. Esto se puede lograr, por ejemplo, pero sin limitarse a, infusión local durante la cirugía, aplicación tópica, *por ejemplo*, crema, ungüento, inyección, catéter, o implante, estando hecho dicho implante, *por ejemplo*, de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas, o fibras. La administración también se puede realizar mediante inyección directa en el sitio (o sitio inicial) de un tumor o tejido neoplásico o preneoplásico. Las personas de pericia normal en la técnica están familiarizadas con técnicas de formulación y administración que se pueden emplear con los compuestos y métodos de la invención, por ejemplo como se explica en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, edición actual, Pergamon; y Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (incluyendo subcutá-

nea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular, e intramedular), intraperitoneal, transmucosal, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular), aunque la vía más adecuada  
5 puede depender, por ejemplo, del estado y trastorno del receptor. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente  
10 invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco o solvato del mismo ("ingrediente activo"), con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con  
15 vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones adecuadas para administración  
20 oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, saquitos o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o  
25 como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar como un bolo, electuario o pasta.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar  
30 oralmente incluyen comprimidos, cápsulas encajadas hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, cerradas herméticamente, hechas de gelatina y un plastificante, tal como

glicerol o sorbitol. Los comprimidos se pueden obtener mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el  
5 ingrediente activo en forma de libre circulación, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, diluyentes inertes, o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden obtener moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente  
10 líquido inerte. Los comprimidos se pueden revestir o ranurar opcionalmente, y se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en el sitio. Todas las formulaciones para administración oral deberían de estar en dosis adecuadas para tal administración. Las cápsulas encajadas pueden contener los ingredientes activos en mezcla con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio, y, opcio-  
20 nalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Se proporcionan núcleos de grageas con revestimientos adecuados. Para este fin, se pueden  
25 usar disoluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir colo-  
30 rantes o pigmentos a los comprimidos, o revestimiento de gragea para la identificación o para identificar diferen-

tes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo mediante inyección de bolo o infusión continua.

5 Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o

10 acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas o viales cerrados herméticamente, y se pueden almacenar en forma de polvo o en un estado secado por congelación (liofilizado) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo disolución salina o

15 agua estéril libre de pirógenos, inmediatamente antes del uso. Las disoluciones o suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos o comprimidos del tipo descrito previamente.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas y no acuosas (oleosas) estériles para inyección de los compuestos activos, que

25 pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones acuosas y o acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes o vehículos

30 lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos,



tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes adecuados o agentes que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones muy concentradas.

Las preparaciones farmacéuticas también se pueden formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones que actúan de forma prolongada se pueden administrar mediante implante (por ejemplo subcutánea o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados apenas solubles, por ejemplo como una sal apenas soluble.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas, píldoras, o geles, formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base con sabor, tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto.

Las preparaciones farmacéuticas también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o edemas de retención, por ejemplo, que contienen bases convencionales para supositorios, tales como manteca de cacao, polietilenglicol, u otros glicéridos.

Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente, esto es, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de

la presente invención de forma externa a la epidermis o a la cavidad bucal, y la instilación de tal compuesto en el oído, ojo y nariz, de forma que el compuesto no entra significativamente en el torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

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

Las preparaciones farmacéuticas para administración mediante inhalación se suministran convenientemente desde un insuflador, paquetes a presión nebulizadores u otros medios convenientes para suministrar una pulverización en aerosol. Los paquetes a presión pueden comprender un propelente adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Como alternativa, para administración mediante inhalación o insuflamiento, las preparaciones farmacéuticas pueden tomar la forma de una composición en polvo seca, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto y una base

en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas, cartuchos, gelatina o paquetes de blíster a partir de los cuales el polvo se puede administrar con la ayuda de un inhalador o insuflador.

Se debería entender que, además de los ingredientes mencionados particularmente antes, los compuestos y composiciones descritos aquí pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

### ***Formulaciones***

15

Los compuestos o composiciones descritos aquí se pueden suministrar en una vesícula, *por ejemplo*, un liposoma (véanse, por ejemplo, Langer, Science 1990, 249, 1527-1533; Treat et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Bernstein y Fidler, Ed., Liss, N.Y., p. 353-365, 1989). Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos aquí también se pueden suministrar en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede usar una bomba (véase Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald et al. Surgery, 1980 88, 507; Saudek et al. N. Engl. J. Med. 1989, 321, (574)). Adicionalmente, se puede colocar un sistema de liberación controlada cerca de la diana terapéutica (véase, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 1984, Vol. 2, p. 115-138). Las composiciones farmacéuticas descritas aquí también pueden contener el ingrediente activo en una forma adecuada para uso

oral, por ejemplo como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, a fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes o disgregantes, tales como celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no revestidos, o se pueden revestir mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor del fármaco o retrasar la disgregación y absorción en el tubo digestivo y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material enmascarante del sabor, soluble en agua, tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retraso en el tiempo, tal como etilcelulosa, o acetatobutirato de celulosa, según sea apropiado. Las formula-

ciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras, en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, en las que el ingrediente activo se mezcla con un vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfatido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspen-

diendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener  
5 un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar  
10 mediante adición de un antioxidante, tal como hidroxianisól butilado o alfa-tocoferol.

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

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase  
25 oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida, o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina de haba de soja, y ésteres  
30 o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de los mencionados ésteres par-

ciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes saborizantes, conservantes y antioxidantes.

5            Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante, agentes saborizantes y colorantes, y antioxidante.

10           Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una disolución acuosa inyectable estéril. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro sódico. La preparación inyectable  
15           estéril también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril, en la que el ingrediente activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede disolver primero en una mezcla de aceite de haba de soja y lecitina. La disolución oleosa  
20           se introduce entonces en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión. Las disoluciones o microemulsiones inyectables se pueden introducir en el torrente sanguíneo del paciente mediante inyección de bolo local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la disolución o microemulsión de tal manera para  
25           mantener una concentración circulante constante del presente compuesto. A fin de mantener tal concentración constante, se puede utilizar un dispositivo de suministro intravenoso continuo. Un ejemplo de tal dispositivo es la  
30           bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para

administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente.

5 La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Además, convencionalmente se emplean aceites estériles fijos como  
10 disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se pueden emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

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

Para uso tópico, se pueden usar cremas, ungüentos, jaleas, disoluciones o suspensiones, *etc.*, que contienen un compuesto o composición de la invención. Como se usa  
aquí, la aplicación tópica puede incluir colutorios y  
30 gárgaras.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma intranasal vía uso tópico de vehículos in-



transasales adecuados y dispositivos de suministro, o vía rutas transdérmicas, usando aquellas formas de parches transdérmicos para la piel bien conocidos por los expertos normales en la técnica. Para ser administrada en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante el régimen de dosificación.

### **Dosis**

10

La cantidad de composiciones farmacéuticas administrada dependerá en primer lugar del mamífero que se esté tratando. En los casos en los que se administran composiciones farmacéuticas a un sujeto humano, la dosificación diaria se determinará normalmente por el médico, variando generalmente la dosis según la edad, sexo, dieta, peso, salud general y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, la indicación precisa o afección que se esté tratando, la gravedad de la indicación o afección que se esté tratando, el tiempo de administración, la vía de administración, la disposición de la composición, la velocidad de excreción, la combinación farmacéutica, y el juicio del médico. También, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad. Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo, *por ejemplo*, una cantidad eficaz para lograr el fin deseado. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la pericia de la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con

30

dosis más pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. Después, la dosificación se incrementa en pequeñas cantidades hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. Por conveniencia, la dosis diaria

5 total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea. La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos descritos aquí, y, si es aplicable, otros agentes terapéuticos y/o terapias, estarán reguladas según el juicio del médico, considerando los

10 factores tales como se describen anteriormente. De este modo, la cantidad de composición farmacéutica a administrar puede variar ampliamente. La administración se puede producir en una cantidad entre alrededor de 0,001 mg/kg de peso corporal y alrededor de 100 mg/kg de peso corporal

15 por día (administrada en dosis individuales o divididas), más preferiblemente al menos alrededor de 0,1 mg/kg de peso corporal por día. Una dosis terapéutica particular puede incluir, *por ejemplo*, de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 7000 mg de compuesto, y preferiblemente incluye,

20 *por ejemplo*, de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 2500 mg. La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación se puede variar o ajustar desde alrededor de 0,1 mg hasta 1000 mg, preferiblemente desde alrededor de 1 mg hasta 300 mg, más preferiblemente 10 mg

25 hasta 200 mg, según la aplicación particular. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin provocar ningún

30 efecto secundario dañino, por ejemplo dividiendo tales dosis mayores en varias dosis pequeñas para la administración durante el día. La cantidad administrada variará

dependiendo del valor de  $IC_{50}$  particular del compuesto usado. En aplicaciones combinatorias en las que el compuesto no es la única terapia, puede ser posible administrar menores cantidades de compuesto y todavía tener  
5 efecto terapéutico o profiláctico.

### ***Formas de Dosificación***

La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral como  
10 un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, disolución, suspensión; para inyección parenteral, como una disolución, suspensión o emulsión estéril; para administración tópica, como un ungüento o crema; o para administración rectal, como un supositorio.  
15 La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria, adecuadas para la administración individual de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional, y un compuesto según la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicamentosos o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.  
20

Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen disoluciones o suspensiones de compuestos activos en disoluciones acuosas estériles, por ejemplo disoluciones acuosas de propilenglicol o de dextrosa. Tales formas de dosificación se pueden tamponar, si se desea.  
25

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes inertes o cargas, agua y diversos disolventes orgánicos. Si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden contener ingredientes adicionales tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes, y similares. De este  
30

modo, para administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, y  
5 con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, para los fines de formación de comprimidos, a menudo son útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. También se pueden emplear composiciones sólidas  
10 de un tipo similar en cápsulas de gelatina llenas blandas y duras. Por lo tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de peso molecular elevado. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para administración oral, el compuesto activo  
15 allí se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materias colorantes o pinturas, y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o sus combinaciones.

20 Los métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos, o serán manifiestos, para aquellos expertos en esta técnica. Para ejemplos, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company,  
25 Ester, Pa., 18ª Edición (1990).

### ***Terapias de Combinación***

Los compuestos descritos aquí, o una sal farmacéu-  
30 ticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco de los mismos, se pueden administrar como una única terapia. Los compuestos descritos aquí, o una

sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco de los mismos, también se pueden administrar en combinación con otra terapia o terapias.

5           A título de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente al recibir uno de los compuestos descritos aquí es hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un agente antihipertensivo en combinación con el compuesto. O, a título  
10 de ejemplo solamente, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos aquí se puede potenciar mediante administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante puede tener sólo un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se  
15 potencia el beneficio terapéutico global al paciente). O, a título de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un paciente se puede incrementar administrando uno de los compuestos descritos aquí con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también  
20 tiene beneficio terapéutico. A título de ejemplo solamente, en el tratamiento de diabetes que implica la administración de uno de los compuestos descritos aquí, puede producirse un beneficio terapéutico incrementado proporcionando también al paciente otro agente terapéutico para  
25 la diabetes. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos, o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

30           Otras terapias incluyen, pero no se limitan a, la administración de otros agentes terapéuticos, terapia de radiación, o ambos. En los casos en los que los compues-

tos descritos aquí se administran con otros agentes terapéuticos, los compuestos descritos aquí no necesitan ser administrados en la misma composición farmacéutica que otros agentes terapéuticos, y se pueden administrar por  
5 otras vías diferentes, debido a las características físicas y químicas diferentes. Por ejemplo, los compuestos/composiciones se pueden administrar oralmente para generar y mantener buenos niveles en sangre de los mismos, mientras que el otro agente terapéutico se puede ad-  
10 ministrar intravenosamente. La determinación del modo de administración y la conveniencia de la administración, cuando sea posible, en la misma composición farmacéutica, está perfectamente dentro del conocimiento del médico experto. La administración inicial se puede realizar según  
15 protocolos establecidos conocidos en la técnica, y después, basándose en los efectos observados, la dosis, modos de administración y tiempos de administración pueden ser modificados por el médico experto. La elección particular del compuesto (y, cuando sea apropiado, el otro  
20 agente terapéutico y/o radiación) dependerá del diagnóstico de los médicos y de su valoración del estado del paciente y del protocolo del tratamiento apropiado. Otros agentes terapéuticos pueden incluir agentes quimioterapéuticos, tales como sustancias antitumorales, por ejemplo las seleccionadas de inhibidores mitóticos, por ejemplo  
25 vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo cisplatino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxiurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos  
30 preferidos descritos en la Solicitud de Patente Europea n° 239362 tales como el ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-

L-glutámico; inhibidores de factores de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex<sup>TM</sup> (tamoxifeno) o, por ejemplo, antiandrógenos tales como Casodex<sup>TM</sup> (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Tal tratamiento conjunto se puede lograr por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

Los compuestos y composiciones descritos aquí (y, cuando sea apropiado, agente quimioterapéutico y/o radiación) se pueden administrar concurrentemente (*por ejemplo*, simultáneamente, esencialmente de forma simultánea o en el mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, el estado del paciente, y la elección real de agente quimioterapéutico y/o radiación a administrar conjuntamente (es decir, con un único protocolo de tratamiento) con el compuesto/composición.

En aplicaciones y usos combinatorios, el compuesto/composición y el agente quimioterapéutico y/o radiación no necesitan ser administrados simultáneamente o esencialmente de forma simultánea, y el orden inicial de administración del compuesto/composición y del agente quimioterapéutico y/o radiación puede no ser importante. De este modo, los compuestos/composiciones de la invención se pueden administrar en primer lugar, seguido de la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación; o el agente quimioterapéutico y/o radiación se puede administrar en primer lugar, seguido de la administra-

ción de los compuestos/composiciones de la invención. Esta administración alterna se puede repetir durante un único protocolo de tratamiento. La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, está perfectamente dentro del conocimiento del médico experto tras evaluar la enfermedad que se esté tratando y el estado del paciente. Por ejemplo, el agente quimioterapéutico y/o radiación se puede administrar primero, especialmente si es un agente citotóxico, y después el tratamiento se puede continuar con la administración de los compuestos/composiciones de la invención, seguido de, cuando se determine ventajoso, la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación, etc., hasta que el protocolo de tratamiento se termina. De este modo, según la experiencia y conocimiento, el médico puede modificar cada protocolo para la administración de un compuesto/composición para tratamiento según las necesidades individuales del paciente, a medida que transcurre el tratamiento. El médico considerará, al juzgar cuál tratamiento es eficaz a la dosis administrada, la salud general del paciente así como signos más definitivos tales como el alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, la inhibición del crecimiento tumoral, la contracción real del tumor, o la inhibición de la metástasis. El tamaño del tumor se puede medir por métodos estándar tales como estudios radiológicos, *por ejemplo* barrido CAT o MRI, y se pueden usar mediciones sucesivas para valorar si el crecimiento del tumor se ha retrasado o incluso se ha invertido o no. El alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, tales como dolor, y la mejora en el estado general también se pueden



usar para ayudar a valorar la eficacia del tratamiento.

Los ejemplos específicos, no limitantes, de posibles terapias de combinación incluyen el uso de los compuestos de la invención con agentes encontrados en las  
5 siguientes clasificaciones farmacoterapéuticas como se indican más abajo. Estas listas no se deben de interpretar como cerradas, sino en su lugar deberían de servir como ejemplos ilustrativos habituales para el área terapéutica pertinente en el presente. Además, los regímenes  
10 de combinación pueden incluir una variedad de vías de administración, y deberían incluir la oral, intravenosa, intraocular, subcutánea, dérmica, y tópica inhalada.

Para el tratamiento de enfermedades oncológicas, trastornos proliferativos, y cánceres, los compuestos se  
15 gún la presente invención se pueden administrar con un agente seleccionado del grupo que comprende: inhibidores de aromatasas, antiestrógeno, antiandrógeno, corticosteroides, agonistas de gonadorrelina, inhibidores de topoisomerasa 1 y 2, agentes activos de microtúbulos, agentes  
20 alquilantes, nitrosoureas, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos que contienen platino, agentes que seleccionan a lípidos o a proteína cinasas como diana, IMiD, agentes que seleccionan a proteínas o a lipidofosfatasas como dianas, agentes antiangiogénicos, inhibidores de  
25 Akt, inhibidores de IGF-I, moduladores de FGF3, inhibidores de mTOR, miméticos de Smac, inhibidores de HDAC, agentes que inducen la proliferación celular, antagonistas del receptor de bradiquinina 1, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de ciclooxigenasas, inhibidores  
30 de heparanasa, inhibidores de linfocinas, inhibidores de citocinas, inhibidores de IKK, inhibidores de P38MAPK, inhibidores de HSP90, inhibidores de multikinases, bis-

fosfonatos, derivados de rapamicina, inhibidores de la ruta antiapoptótica, agonistas de la ruta apoptótica, agonistas de PPAR, inhibidores de isoformas de Ras, inhibidores de telomerasas, inhibidores de proteasas, inhibidores de metaloproteinasas, e inhibidores de amino-

5 peptidasas.

Para el tratamiento de enfermedades oncológicas, trastornos proliferativos, y cánceres, los compuestos según la presente invención se pueden administrar con un

10 agente seleccionado del grupo que comprende: dacarbazina (DTIC), actinomicinas C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, D, y F<sub>1</sub>, ciclofosfamida, melfalán, estramustina, maitansinol, rifamicina, estrep-tovaricina, doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, detorrubicina, carminomicina, idarrubicina,

15 epirubicina, esorrubicina, mitoxantrona, bleomicinas A, A<sub>2</sub>, y B, camptotecina, Irinotecán.RTM., Topotecán.RTM., 9-aminocamptotecina, 10,11-metilendioxicamptotecina, 9-nitrocamptotecina, bortezomib, temozolomida, TAS103, NPI0052, combretastatina, combretastatina A-2, combretas-

20 tatina A-4, caliqueamicinas, neocarcinostatinas, epotilonas A B, C, y variantes semi-sintéticos, Herceptina.RTM., Rituxán.RTM., anticuerpos anti-CD40, asparaginasa, interleucinas, interferones, leuprolida, y pegaspargasa, 5-fluorouracilo, fluorodesoxiuridina, ptorafur, 5'-

25 desoxifluorouridina, UFT, MITC, S-1 capecitabina, dietilestilbestrol, tamoxifeno, toremefina, tolmudex, timitaq, flutamida, fluoximesterona, bicalutamida, finasterida, estradiol, trioxifeno, dexametasona, acetato de leuproelina, estramustina, droloxifeno, medroxiprogesterona,

30 acetato de megestrol, aminoglutetimida, testolactona, testosterona, dietilestilbestrol, hidroxiprogesterona, mitomicinas A, B y C, porfiromicina, cisplatino, carbo-

platino, oxaliplatino, tetraplatino, platino-DACH, orma-  
platino, talidomida, lenalidomida, CI-973, telomestatina,  
CHIR258, Rad 001, SAHA, Tubacina, 17-AAG, sorafenib, JM-  
216, podofilotoxina, epipodofilotoxina, etopósido, teni-  
5 pósito, Tarceva.RTM., Iressa.RTM., Imatinib.RTM., Milte-  
fosina.RTM., Perifosina.RTM., aminopterina, metotrexato,  
metopterina, dicloro-metotrexato, 6-mercaptopurina, tio-  
guanina, azatuoprina, alopurinol, cladribina, fludarabi-  
na, pentostatina, 2-cloroadenosina, desoxicitidina, ara-  
10 binósido de citosina, citarabina, azacitidina, 5-  
azacitosina, gencitabina, 5-azacitosina-arabinósido, vin-  
cristina, vinblastina, vinorelbina, leurosina, leurosi-  
dina y vindesina, paclitaxel, taxotere y docetaxel.

Para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y  
15 dolor, los compuestos según la presente invención se pue-  
den administrar con un agente seleccionado del grupo que  
comprende: corticosteroides, antiinflamatorios no este-  
roideos, relajantes musculares y sus combinaciones con  
otros agentes, anestésicos y sus combinaciones con otros  
20 agentes, expectorantes y sus combinaciones con otros  
agentes, antidepresivos, anticonvulsionantes y sus combi-  
naciones; antihipertensivos, opioides, cannabinoides tó-  
picos, y otros agentes tales como capsaicina.

Para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y  
25 dolor, los compuestos según la presente invención se pue-  
den administrar con un agente seleccionado del grupo que  
comprende: dipropionato de betametasona (aumentado y no  
aumentado), valerato de betametasona, propionato de clo-  
betasol, prednisona, metilprednisolona, diacetato de di-  
30 florasona, propionato de halobetasol, amcinonida, dexame-  
tasona, dexosimetasona, acetónido de fluocinolona, fluo-  
cinonida, halocinonida, pivalato de clocortalona, dexosi-

metasona, flurandrenalida, salicilatos, ibuprofeno, quetoprofeno, etodolac, diclofenaco, meclofenamato sódico, naproxeno, piroxicam, celecoxib, ciclobenzaprina, baclofeno, ciclobenzaprina/lidocaína, baclofeno/ciclobenzaprina, ciclobenzaprina/lidocaína/quetoprofeno, lidocaína, lidocaína/desoxi-D-glucosa, prilocaína, crema EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales (lidocaína 2,5% y prilocaína 2,5%), guaifenesina, guaifenesina/quetoprofeno/ciclobenzaprina, amitriptilina, doxepina, desipramina, imipramina, amoxapina, clomipramina, nortriptilina, protriptilina, duloxetine, mirtazepina, nisoxetina, maprotilina, reboxetina, fluoxetina, fluvoxamina, carbamazepina, felbamato, lamotrigina, topiramato, tiagabina, oxcarbazepina, carbamezina, zonisamida, mexiletina, gabapentina/clonidina, gabapentina/carbamazepina, carbamazepina/ciclobenzaprina, antihipertensivos, incluyen clonidina, codeína, loperamida, tramadol, morfina, fentanilo, oxicodona, hidrocodona, levorfanol, butorfanol, mentol, aceite de gaulteria, alcanfor, aceite de eucalipto, aceite de trementina; ligandos de CB1/CB2, acetaminofeno, infliximab; n) inhibidores de óxido nítrico sintasa, particularmente inhibidores de óxido nítrico sintasa inducible; y otros agentes, tales como capsaicina.

Para el tratamiento de trastornos oftalmológicos y enfermedades del ojo, los compuestos según la presente invención se pueden administrar con un agente seleccionado del grupo que comprende: beta-bloqueantes, inhibidores de anhidrasa carbónica, antagonistas alfa- y beta-adrenérgicos, incluyendo antagonistas alfa 1-adrenérgicos, agonistas alfa 2 mióticos, análogos de prostaglandinas, corticosteroides, y agentes inmunosupre-

sores.

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

Para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, los compuestos según la presente invención se pueden administrar con un agente seleccionado del grupo que comprende: corticosteroides, inmunosupresores, análogos de prostaglandinas, y antimetabolitos.

Para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, los compuestos según la presente invención se pueden administrar con un agente seleccionado del grupo que comprende: dexametasona, prednisona, metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina, inmunoglobulinas, latanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostona, infliximab, rituximab y metotrexato.

Para el tratamiento de trastornos metabólicos, los compuestos según la presente invención se pueden administrar con un agente seleccionado del grupo que comprende: insulina, derivados y miméticos de insulina, secretagogos de insulina, sensibilizantes de insulina, agentes de biguanida, inhibidores de alfa-glucosidasa, ligandos insulino-trópicos del receptor de sulfonilurea, inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B), inhibidores de GSK3 (glucógeno sintasa cinasa-3), GLP-1 (péptido 1 de tipo glucagón), análogos de GLP-1, inhibidores de DPP-IV

- 157 -

(dipeptidil peptidasa IV), ligandos de RXR, inhibidores de cotransportador de glucosa dependiente de sodio, inhibidores de glucógeno fosforilasa A, un rompedor de AGE, moduladores de PPAR, y agonista de PPARs no de tipo glitazona.

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

## 20 ***Enfermedades***

Se describen aquí métodos para tratar una enfermedad en un individuo que sufre dicha enfermedad, que comprenden administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo.

La invención también se extiende a la profilaxis o tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en el que MEK cinasa desempeñe un papel, incluyendo, sin limitación: enfermedades oncológicas, hematológicas, inflamato-

rias, oftalmológicas, neurológicas, inmunológicas, cardiovascular, y dermatológicas, así como enfermedades provocadas por una producción excesiva o no regulada de citocinas proinflamatorias, incluyendo, por ejemplo, la  
5 producción excesiva o no regulada de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8, en un ser humano, u otro mamífero. La invención se extiende a tal uso y al uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento para tratar tales enfermedades o trastornos mediados por citocinas. Además, la invención se extiende a la administración a un ser humano  
10 de una cantidad eficaz de un inhibidor de MEK para tratar cualquiera de tales enfermedades o trastornos.

Las enfermedades o trastornos en los que MEK cinasa desempeña un papel, ya sea directamente o vía citocinas proinflamatorias, incluyendo las citocinas TNF, IL-1, IL-6 e IL-8, incluyen, sin limitación: ojo seco, glaucoma, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades que destruyen el hueso, trastornos proliferativos, trastornos neurodegenerativos, enfermedades víricas, alergias, enfermedades infecciosas, ataques  
15 cardíacos, trastornos angiogénicos, reperusión/isquemia en apoplejía, hiperplasia vascular, hipoxia orgánica, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, y afecciones asociadas con prostaglandina endoperoxidasa sintetasa-2 (COX-2).  
20  
25

En ciertos aspectos de la invención, la enfermedad es una afección hiperproliferativa del cuerpo humano o animal, incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer, hiperplasias, restenosis, inflamación, trastornos inmunitarios, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis, dolor, migraña, afecciones o trastornos relacionados con angiogénesis, proliferación inducida tras afecciones médicas, in-  
30

cluyendo, pero sin limitarse a, cirugía, angioplastia, y otras afecciones.

En realizaciones adicionales, dicha afección hiperproliferativa se selecciona del grupo que consiste en  
5 cánceres hematológicos y no hematológicos. En todavía realizaciones adicionales, dicho cáncer hematológico se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, leucemias, y linfomas. En aún otras realizaciones, dicha leucemia se selecciona del grupo que consiste en leuce-  
10 mias agudas y crónicas. En aún otras realizaciones, dicha leucemia aguda se selecciona del grupo que consiste en leucemia linfocítica aguda (ALL) y leucemia no linfocítica aguda (ANLL). En aún otras realizaciones, dicha leucemia crónica se selecciona del grupo que consiste en leu-  
15 cemias linfocíticas crónicas (CLL) y leucemia mielogenosa crónica (CML). En realizaciones adicionales, dicho linfoma se selecciona del grupo que consiste en linfoma de Hodgkin y linfoma no de Hodgkin. En realizaciones adicionales, dicho cáncer hematológico es mieloma múltiple. En  
20 otras realizaciones, dicho cáncer hematológico es de bajo grado, de grado intermedio, o de alto grado. En otras realizaciones, dicho cáncer no hematológico se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de cerebro, cánceres de la cabeza y del cuello, cáncer pulmonar, cáncer de mama, cánceres del sistema reproductivo, cánceres del sistema  
25 digestivo, cáncer pancreático, y cánceres del sistema urinario. En realizaciones adicionales, dicho cáncer del sistema digestivo es un cáncer del aparato digestivo superior o cáncer colorrectal. En realizaciones adicionales, dicho cáncer del sistema urinario es cáncer de vejiga o carcinoma de células renales. En realizaciones adi-  
30 cionales, dicho cáncer del sistema reproductivo es cáncer



de próstata.

Tipos adicionales de cánceres que se pueden tratar usando los compuestos y métodos descritos aquí incluyen: cánceres de la cavidad oral y de la faringe, cánceres del  
5 sistema respiratorio, cánceres de huesos y articulaciones, cánceres de tejido blando, cánceres de piel, cánceres del sistema genital, cánceres del ojo y de la órbita, cánceres del sistema nervioso, cánceres del sistema linfático, y cánceres del sistema endocrino. En ciertas realizaciones, estos cánceres se pueden seleccionar del grupo que consiste en: cáncer de la lengua, boca, faringe, u  
10 otra cavidad oral; cáncer esofágico, cáncer de estómago, o cáncer del intestino delgado; cáncer de colon o cáncer rectal, anal o anorrectal; cáncer del hígado, conducto biliar intrahepático, vesícula biliar, páncreas, u otros  
15 órganos biliares o digestivos; cánceres de laringe, bronquial, y otros cánceres de los órganos respiratorios; cáncer de corazón, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, otros cánceres de  
20 piel no epiteliales; cáncer uterino o de cuello uterino; cáncer de cuerpo uterino; cáncer ovárico, de la vulva, vaginal, u otro cáncer genital femenino; cáncer de próstata, testicular, del pene u otro cáncer genital masculino; cáncer de la vejiga urinaria; cáncer del riñón; cáncer renal, pélvico, o uretral, u otro cáncer de los órganos  
25 genitourinarios; cáncer de tiroides u otro cáncer endocrino, leucemia linfocítica crónica; y linfoma de células T cutáneo, tanto granulocítico como monocítico.

Aún otros tipos de cánceres que se pueden tratar usando los compuestos y métodos descritos aquí incluyen: adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, neuroma acústico, astrocitoma anaplásico, carcinoma de células basa-  
30

les, blastoglioma, condrosarcoma, coriocarcinoma, cordoma, craneofaringioma, melanoma cutáneo, cistadenocarcinoma, endoteliosarcoma, carcinoma embrional, ependimoma, tumor de Ewing, carcinoma epitelial, fibrosarcoma, cáncer

5 gástrico, cánceres del aparato genitourinario, glioblastoma multiforme, hemangioblastoma, carcinoma hepatocelular, hepatoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma macrocítico, leiomiosarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, carcinoma medular tiroideo, meduloblastoma,

10 meningioma, mesotelioma, mielomas, mixosarcoma, neuroblastoma, neurofibrosarcoma, oligodendroglioma, sarcoma osteogénico, cáncer ovárico epitelial, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, tumores paratiroides, feocromocitoma, pinealoma, plasmacitomas, retinoblastoma,

15 rabdomiosarcoma, carcinoma de las glándulas sebáceas, seminoma, cánceres de piel, melanoma, carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma de células escamosas, carcinoma de glándulas sudoríparas, sinovioma, cáncer de tiroides, melanoma uveal, y tumor de Wilm.

20 También se describen métodos para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, que comprenden administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo, en combinación con un agente antitumoral. En algunas realizaciones, el agente antitumoral se selecciona del grupo que

25 consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica, antihormo-

30

nas, inhibidores de la angiogénesis, y antiandrógenos.

La enfermedad a tratar usando los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí puede ser un trastorno hematológico. En ciertas realizaciones, dicho trastorno hematológico se selecciona del grupo que consiste en anemia drepanocítica, trastornos mielodisplásicos (MDS), y trastornos mieloproliferativos. En realizaciones adicionales, dicho trastorno mieloproliferativo se selecciona del grupo que consiste en policitemia vera, mielofibrosis y trombocitemia esencial.

Los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios, con el beneficio adicional de tener significativamente menos efectos secundarios dañinos. Los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí son útiles para tratar artritis, incluyendo, pero sin limitarse a, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil, artritis reumática aguda, artritis enteropática, artritis neuropática, artritis psoriásica, y artritis piogénica. Los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí también son útiles para tratar osteoporosis y otros trastornos óseos relacionados. Estos compuestos, composiciones y métodos descritos aquí también se pueden usar para tratar afecciones gastrointestinales tales como esofagitis de reflujo, diarrea, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome de intestino irritable y colitis ulcerosa. Los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí también se pueden usar en el tratamiento de inflamación pulmonar, tal como la asociada con infecciones víricas y fibrosis quística. Además, los compuestos, composiciones y métodos descritos

aquí también son útiles en pacientes con transplante de órganos, ya sea solos o en combinación con inmunomoduladores convencionales. Aún adicionalmente, los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí son útiles en el  
5 tratamiento de prurito y vitíligo. En particular, los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí son útiles para tratar la enfermedad inflamatoria particular artritis reumatoide.

Otras enfermedades inflamatorias que se pueden prevenir o tratar incluyen, sin limitación: asma, alergias, síndrome disneico o pancreatitis aguda o crónica. Además, se pueden prevenir o tratar enfermedades del sistema respiratorio, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y fibrosis pulmonar. Ade-  
15 más, los inhibidores de MEK cinasa descritos aquí también están asociados con la producción de prostaglandina endoperoxidasa sintetasa-2 (COX-2). Los mediadores proinflamatorios de la ruta de la ciclooxygenasa derivados del ácido araquidónico, tales como prostaglandinas, son producidos mediante la enzima COX-2 inducible. La regulación de COX-2 regularía estos mediadores proinflamatorios, que afectan a una amplia variedad de células y son mediadores inflamatorios importantes y críticos de una amplia variedad de enfermedades y afecciones. En particular, estos  
20 mediadores inflamatorios se han visto implicados en dolor, tal como en la sensibilización de receptores del dolor, y edema. En consecuencia, las afecciones adicionales mediadas por MEK cinasa que se pueden prevenir o tratar incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor muscular, cefalea, dolor dental, dolor por artritis y dolor provocado por cáncer.  
25  
30

Adicionalmente, la enfermedad a tratar por los com-

puestos, composiciones y métodos descritos aquí puede ser un trastorno oftalmológico. Se pueden tratar o prevenir enfermedades oftalmológicas y otras enfermedades en las que la angiogénesis desempeña un papel en la patogénesis, e incluyen, sin limitación, ojo seco (incluyendo síndrome de Sjogren), degeneración macular, glaucoma de ángulo cerrado y abierto, degeneración del ganglio retiniano, isquemia ocular, retinitis, retinopatías, uveítis, fotofobia ocular, e inflamación y dolor asociado con lesión agua al tejido ocular. Los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí se pueden usar para tratar retinopatía glaucomatosa y/o retinopatía diabética. Los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí también se pueden usar para tratar inflamación post-operatoria o dolor debido a cirugía oftálmica tal como cirugía de cataratas y cirugía refractiva. En realizaciones adicionales, dicho trastorno oftalmológico se selecciona del grupo que consiste en ojo seco, glaucoma de ángulo cerrado y glaucoma de ángulo abierto.

Adicionalmente, la enfermedad a tratar por los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí puede ser una enfermedad autoinmunitaria. Las enfermedades autoinmunitarias que se pueden prevenir o tratar incluyen, pero no se limitan a: artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, dolor inflamatorio, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad periodontal, enfermedad de la articulación temporomandibular, esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, anemia hemolítica, gastritis autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, hepatitis activa crónica, miastenia grave, dermatitis atópica, en-

fermedad de injerto frente a hospedante, y psoriasis. Las enfermedades inflamatorias que se pueden prevenir o tratar incluyen, pero no se limitan a: asma, alergias, síndrome disneico, o pancreatitis aguda o crónica. En particular, los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí son útiles para tratar las enfermedades autoinmunitarias particulares artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

Adicionalmente, la enfermedad a tratar por los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí puede ser un trastorno dermatológico. En ciertas realizaciones, dicho trastorno dermatológico se selecciona del grupo que incluye, sin limitación, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, y otros cánceres de piel no epiteliales, así como psoriasis y picazón persistente, y otras enfermedades relacionadas con la piel y estructura de la piel, se pueden tratar o prevenir con inhibidores de MEK cinasa de esta invención.

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

Los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí también son útiles para tratar daño tisular en enfermedades tales como enfermedades vasculares, migrañas, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes tipo I, enfermedad articular neuromuscular, incluyendo miastenia grave, enfermedad de la materia blanca, inclu-

yendo esclerosis múltiple, sarcoidosis, nefritis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, periodontitis, hipersensibilidad, hinchamiento que se produce tras lesión, isquemias, incluyendo isquemia  
5 del miocardio, isquemia cardiovascular, e isquemia tras una parada cardíaca, y similares. Los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí también se pueden usar para tratar rinitis alérgica, síndrome disneico, síndrome de choque endotóxico, y aterosclerosis.

10           Adicionalmente, la enfermedad a tratar por los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí puede ser una afección cardiovascular. En ciertas realizaciones, dicha afección cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, cardio-  
15 miopatías idiopáticas, insuficiencia cardíaca, afecciones o trastornos relacionados con la angiogénesis, y proliferación inducida tras afecciones médicas, incluyendo, pero sin limitarse a, restenosis que resulta de cirugía y angioplastia.

20           Adicionalmente, la enfermedad a tratar por los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí puede ser un trastorno neurológico. En ciertas realizaciones, dicho trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer,  
25 demencia de Alzheimer, y daño del sistema nervioso central que resulta de apoplejía, isquemia y trauma. En otras realizaciones, dicho trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste en epilepsia, dolor neuropático, depresión y trastornos bipolares.

30           Adicionalmente, la enfermedad a tratar por los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí puede ser cáncer, tal como leucemia de mieloides aguda, cáncer de

timo, de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de piel, ocular, retinoblastoma, melanoma intraocular, de la cavidad oral y orofaríngeo, de vejiga, gástrico, de estómago, pancreático, de vejiga, de mama, de cuello uterino, 5 de cabeza, de cuello, renal, de riñón, hepático, ovárico, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico, de tiroides, del SNC, del SNP, cáncer relacionado con SIDA (por ejemplo linfoma y sarcoma de Kaposi) o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones, los 10 compuestos y composiciones son para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis, o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

15           Adicionalmente, la enfermedad a tratar por los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí puede ser pancreatitis, enfermedad del riñón (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes), dolor, una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis tumoral, enfermedad 20 inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema, y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía 25 del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, emangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer ovárico, de mama, pulmonar, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide en un mamífero.

          Adicionalmente, la enfermedad a tratar por los com- 30 puestos, composiciones y métodos descritos aquí puede ser la prevención del implante de blastocitos en un mamífero.

Los pacientes que se pueden tratar con los compues-



tos descritos aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado de dichos compuestos, según los métodos de esta invención, incluyen, por ejemplo, pacientes a los que se les ha

5 diagnosticado psoriasis; restenosis; aterosclerosis; BPH; cáncer de mama tal como carcinoma canalicular en tejido canalicular en una glándula mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloideos, carcinomas tubulares, y cáncer de mama inflamatorio; cáncer ovárico, incluyendo tumores

10 ováricos epiteliales tales como adenocarcinoma en el ovario y un adenocarcinoma que ha migrado desde el ovario a la cavidad abdominal; cáncer uterino; cáncer de cuello uterino, tal como adenocarcinoma en el epitelio del cuello uterino, incluyendo carcinoma de células escamosas y

15 adenocarcinomas; cáncer de próstata, tal como cáncer de próstata seleccionado de los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que ha migrado al hueso; cáncer pancreático, tal como carcinoma epiteloide en el tejido canalicular pancreático, y un adenocarcinoma en el con-

20 ducto pancreático; cáncer de vejiga, tal como carcinoma de células transicionales en vejiga urinaria, carcinomas uroteliales (carcinomas de células transicionales), tumores en las células uroteliales que forran la vejiga, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, y cánceres

25 microcíticos; leucemia, tal como leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, mielodisplasia, y trastornos mieloproliferativos; cáncer de huesos; cáncer de pulmón, tal como cáncer

30 pulmonar de células no microcíticas (NSCLC), que se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, y carcinomas no diferenciados macrocíticos, y cáncer pulmo-

nar microcítico; cáncer de piel, tal como carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma de células escamosas y queratosis actínica, que es una afección de la piel que algunas veces se desarrolla hasta carcinoma de células

5 escamosas; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (del ojo); cáncer hepático primario (cáncer que comienza en el hígado); cáncer renal; cáncer de tiroides, tal como papilar, folicular, medular y anaplásico; linfoma relacionado con SIDA, tal como linfoma de células B

10 grandes difuso, linfoma inmunoblástico de células B, y linfoma de células no escindidas pequeñas; sarcoma de Kaposi; cánceres inducidos por virus, incluyendo virus de la hepatitis B (HBV), virus de la hepatitis C (HCV), y carcinoma hepatocelular; leucemia/linfoma de virus linfotrópico tipo 1 humano (HTLV-1), y de células T adultas; y

15 virus del papiloma humano (HPV) y cáncer de cuello uterino; cánceres del sistema nervioso central (SNC), tales como tumor cerebral primario, que incluye gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico, o glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma,

20 schwannoma, y meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico (SNP), tales como neuromas acústicos y tumor maligno de la vaina de nervios periféricos (MPNST), incluyendo neurofibromas y schwannomas, citoma fibroso

25 maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno, y tumor muleriano mixto maligno; cáncer de la cavidad oral y orofaríngeo, tal como cáncer hipofaríngeo, cáncer laríngeo, cáncer nasofaríngeo, y cáncer orofaríngeo; cáncer del estómago, tal como linfomas,

30 tumores estrómicos gástricos, y tumores carcinoideos; cáncer testicular, tal como tumores de células germinales (GCT), que incluyen seminomas y noseminomas, y

tumores estrómicos gonádicos, que incluyen tumores de células de Leydig y tumores de células de Sertoli; cáncer de timo, tal como timomas, carcinomas tímicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no de Hodgkin, carcinoides o tumores  
5 carcinoideos; cáncer rectal; y cáncer de colon.

#### Kits

Los compuestos, composiciones y métodos descritos  
10 aquí proporcionan kits para el tratamiento de trastornos tales como los descritos aquí. Estos kits comprenden un compuesto, compuestos o composiciones descritos aquí, en un recipiente, y, opcionalmente, instrucciones que enseñan sobre el uso del kit según los diversos métodos y en-  
15 foques descritos aquí. Tales kits también pueden incluir información, tales como referencias bibliográficas científicas, materiales de inserto del envase, resultados de ensayos clínicos, y/o resúmenes de estos y similares, que indican o establecen las actividades y/o ventajas de la  
20 composición, y/o que describen la dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones farmacéuticas, u otra información útil para la persona que proporciona el cuidado sanitario. Tal información se puede basar en los resultados de diversos estudios, por ejemplo  
25 estudios que usan animales experimentales que implican modelos in vivo, y estudios basados en ensayos clínicos con seres humanos. Los kits descritos aquí se pueden proporcionar, comercializar y/o promocionar para los proveedores de salud, incluyendo médicos, enfermeras, farmacéu-  
30 ticos, agentes de la farmacopea, y similares. En algunas realizaciones, los kits también se pueden comercializar directamente al consumidor.

Los compuestos descritos aquí se pueden utilizar para diagnóstico y como reactivos de investigación. Por ejemplo, los compuestos descritos aquí, ya sea solos o en combinación con otros compuestos, se pueden usar como  
5 herramientas en análisis diferencial y/o combinatorio, para elucidar los patrones de expresión de genes expresados en células y tejidos. Como ejemplo no limitante, los patrones de expresión en células o tejidos tratados con uno o más compuestos se comparan con células o tejidos de  
10 control no tratados con compuestos, y los patrones producidos se analizan en busca de niveles diferenciales de expresión génica según pertenezcan, por ejemplo, a asociación de enfermedades, ruta de señalización, localización celular, nivel de expresión, tamaño, estructura o  
15 función de los genes examinados. Estos análisis se pueden llevar a cabo en células estimuladas o no estimuladas, y en presencia o ausencia de otros compuestos que afectan a los patrones de expresión.

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

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los métodos para preparar tales compuestos. Se entenderá que el alcance de la  
30 presente invención no está limitado de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un solo centro

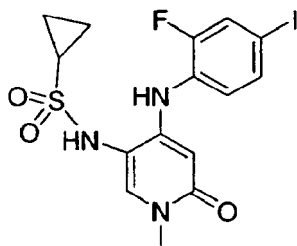
- 172 -

quiral, excepto que se señale de otro modo, existen como una mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más centros quirales, excepto que se señale de otro modo, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros individuales se pueden obtener por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

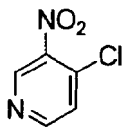
**EJEMPLOS**10 *I Síntesis Químicas*

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

15



Etapa a: 4-Cloro-3-nitropiridina



20

A una suspensión de 3-nitropiridin-4-ol (4,342 g, 31 mmoles) en tolueno (60 ml) se añadió POCl<sub>3</sub> (11,6 ml, 124,4 mmoles) a 0°C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente, después se calentó hasta 110°C

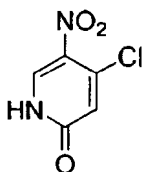
25

- 173 -

durante 14 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se vertió en agua y se basificó con disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuosa saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron hasta un aceite marrón, que solidificó al reposar (3,68 g, 75% de rendimiento).

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 9,23 (s, 1H), 8,80 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H).

Etapas b: 4-Cloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona



En un matraz de fondo redondo de 500 ml se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$  THF anhidro (50 ml), y se burbujeó  $\text{NH}_3$  anhidro (gas) hasta saturación (alrededor de 20 minutos). Se añadió t-butoxido de potasio en porciones (6,5 g, 57,9 mmoles), y la mezcla se dejó calentar hasta  $\sim 35^\circ\text{C}$ . A una disolución de 4-cloro-3-nitropiridina (3,498 g, 22 mmoles) en THF seco (20 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió tBOOH (4,4 ml, 22 mmoles) (5M en decano) durante 10 minutos. Esta disolución se añadió después gota a gota durante un período de 15 minutos a la disolución de KOtBu preparada, después se agitó durante 2 horas a  $\sim 35^\circ\text{C}$ , seguido de la paralización de la reacción con 5 ml de disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuosa saturada. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se hizo débilmente ácido con

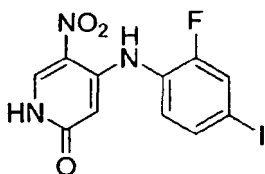
- 174 -

disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuosa saturada. El sólido se filtró y se lavó con agua fría. El compuesto del título se obtuvo como un polvo bronceado, se secó a alto vacío toda la noche, y se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional (1,36 g, 35% de rendimiento).

MW  $m/z$  173,2 (MW - 1), 175,2 (MW - 1 + 2 (patrón de Cl))

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 12,90 (s, br, 1H), 8,70 (s, 1H), 6,68 (s, 1H)

Etapa c: 4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-nitropiridin-2(1H)-ona



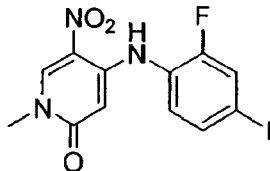
A la mezcla de 4-cloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona (90,1 mg, 0,517 mmoles) y 2-fluoro-4-yodoanilina (137,5 mg, 0,58 mmoles) disuelta en EtOH (5 ml) se añadieron 6 gotas de HCl (37% en peso en agua). La vasiija de reacción se cerró y se calentó a 90°C durante 48 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se secó a vacío y se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional (87,3 mg, 45% de rendimiento).

MW  $m/z$  376 (MW + 1), 374 (MW - 1)

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,10 (s, br, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,85 (dd,  $J$  = 9,9, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (dd,  $J$  = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (t,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H)

Etapa d: 4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-5-

- 175 -

nitropiridin-2(1*H*)-ona

5           Se       disolvió       4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-nitropiridin-2(1*H*)-ona (1,28 g, 3,41 mmoles) en DMF seca (20 ml), y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. A la disolución se añadió NaH (60% en aceite) (168 mg, 4,2 mmoles) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 0°C

10   durante 1 hora, seguido de la adición gota a gota de yoduro de metilo (260 ul, 4,17 mmoles) a través de una jeringa. La disolución se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas. Se añadió lentamente agua (20 ml), y la agitación se continuó durante

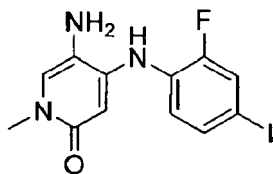
15   30 minutos. El precipitado amarillo resultante se filtró, se secó a vacío a 40°C durante 5 horas, y se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional (1,017 g, 77% de rendimiento).

MW *m/z*: 374,1 (MW-1)

20   RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,20 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,31 (s, 3H)

Etapa       e:       5-Amino-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona

25





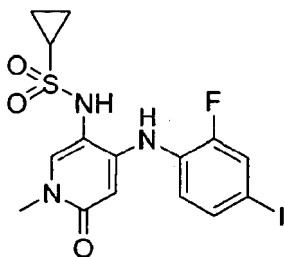
- 176 -

Una mezcla de 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-5-nitropiridin-2(1H)-ona (960 mg, 2,47 mmoles), NH<sub>4</sub>Cl (540 mg, 10,1 mmoles) y Fe (453 mg, 8,1 mmoles) en 70 ml de EtOH acuoso (70% en volumen) se calentó hasta 90°C durante 2 horas. Después de que se enfriara hasta la temperatura ambiente, la disolución se hizo pasar a través de una capa de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color bronce, que se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional (732 mg, 83% de rendimiento).

MW *m/z*: 360 (MW + 1), 358 (MW - 1)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,70 (dd, J<sub>1</sub> = 10,2 Hz, J<sub>2</sub> = 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,14 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,00 (br, s, 1H), 3,20 (s, 3H)

Etapla f: N-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida



A una disolución de 5-amino-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (62,3 mg, 0,174 mmoles) en piridina seca (3 ml) a 0°C (baño de sal con hielo), se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (29 mg, 0,206 mmoles). La mezcla de reacción resultante se

- 177 -

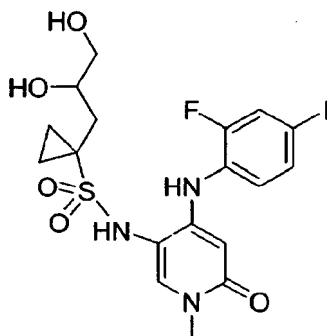
dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas. Se añadió HCl acuoso (1N) (5 ml), y la mezcla se agitó durante 15 minutos, dando como resultado la formación de un precipitado que se aisló mediante fil-

5 tración, se secó a vacío, para proporcionar el compuesto deseado como un sólido bronceado (64 mg, 79% de rendimiento).

MW  $m/z$ : 463,9 (MW + 1), 462,2 (MW - 1)

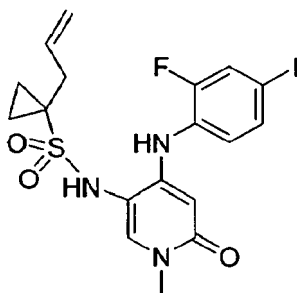
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 8,85 (s, 1H), 7,74 (d,  $J$  = 1,8  
10 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 5,29 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 0,90-0,94 (m, 2H), 0,82 - 0,84 (m, 2H)

Ejemplo 2: 1-(2,3-dihidroxiopropil)-*N*-(4-(2-fluoro-  
15 4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida



20 Etapa a: 1-Alil-*N*-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida

- 178 -

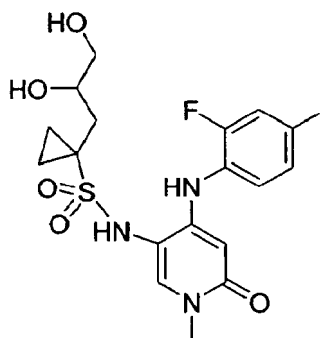


Se disolvió 5-amino-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (preparada como se describe en las etapas a-e en el ejemplo 1 anterior) en piridina seca a 0°C en un baño de sal con hielo, y se añadió cloruro de 1-alilciclopropano-1-sulfonilo. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se añadió HCl acuoso (1N), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se filtró y se secó a vacío, y se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:MeOH = 9:1 (v:v), R<sub>f</sub> ~0,4).

MW *m/z* 503,9 (MW + 1), 526,3 (MW + Na); 502,3 (MW - 1)  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 Hz): δ ppm 8,98 (s, br, 1H), 7,72 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,62 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).

Etapas b: 1-(2,3-dihidroxipropil)-N-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida

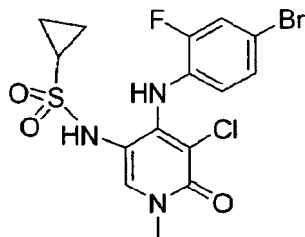
- 179 -



A la disolución de 1-alil-*N*-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida (36 mg, 0,0715 mmoles) y N-óxido de 4-metilmorfolina (8,3 mg, 0,071 mmoles) disuelta en THF seco (2 ml), se añadió gota a gota OsO<sub>4</sub> (4% en peso en H<sub>2</sub>O) (433 ul, 0,071 mmoles). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado (5 ml) a la disolución, y la mezcla se agitó durante 10 min. a temperatura ambiente. La disolución se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron hasta 2 - 3 ml, que se trituraron con hexano para proporcionar un precipitado como el compuesto del título (5 mg, 13% de rendimiento).  
 MW *m/z*: 538,1 (MW + 1), 560,1 (MW + Na), 536,3 (MW - 1)  
 RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O): δ 7,68 (dd, J<sub>1</sub> = 9,9 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,11 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,4 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,0 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,03 - 3,09 (m, 1H), 2,80 - 2,92 (m, 1H).

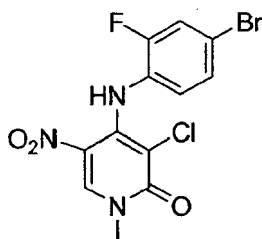
Ejemplo 3: *N*-(5-cloro-4-(2-fluoro-4-bromofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida

- 180 -



Etapa a: 4-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-3-cloro-1-metil-5-nitro-1H-piridin-2-ona

5



Una suspensión de 4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-1-metil-5-nitro-1H-piridin-2-ona (451 mg, 1,323 moles), sintetizada usando los mismos procedimientos que para la síntesis de 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-nitropiridin-2(1H)-ona, y NCS (286 mg, 2,14 mmoles) en DMF seca (13 ml) se calentó hasta 50°C. La disolución se volvió transparente en 5 minutos, y la disolución se puso de color naranja claro. El calentamiento se continuó durante 48 horas. En este momento, la LC/MS indicó que había 77% del producto del título en la mezcla de reacción. El calentamiento de la temperatura se elevó entonces hasta 70°C y se mantuvo a esa temperatura durante otras 4 horas. Se añadió agua hasta que se formó un precipitado amarillo. La agitación se continuó a temperatura ambiente (r.t.) durante 30 min. El precipitado se filtró entonces, se lavó con agua (5 ml) y se secó a alto vacío toda la noche.

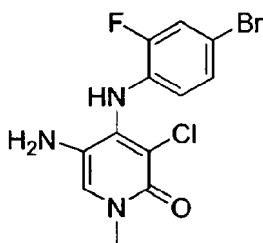
- 181 -

El compuesto del título se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional (424 mg, 85% de rendimiento).

MW  $m/z$ : 374,0 (MW - 1), 376 (MW - 1 + 2 (patrón de Br))

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 Hz):  $\delta$  ppm 9,07 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,55 (dd,  $J = 10,5, 2,1$  Hz, 1H), 7,29 (dd,  $J = 9,6, 0,9$  Hz, 1H), 7,03 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 3,56 (s, 3H).

Etapa b: 5-Amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-3-cloro-1-metil-1H-piridin-2-ona



10

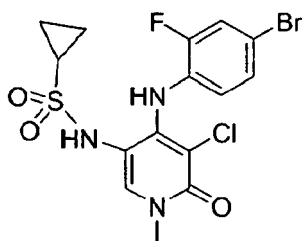
Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que para 5-amino-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, y se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

15

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 Hz):  $\delta$  ppm 7,78 (s, br, 1H), 7,45 (dd,  $J = 11,1, 2,1$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 9,6, 1\text{H}$ ), 7,06 (s, 1H), 6,66 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 3,38 (s, 3H).

Etapa c: [4-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico

20



A una disolución de 5-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-3-cloro-1-metil-1H-piridin-2-ona (68,3 mg, 0,157 mmoles), disuelta en piridina seca (2 ml) a -20°C, se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (22 mg, 0,156 mmoles) en 1 ml de piridina. La mezcla se dejó agitar a la r.t. durante 20 horas. La mezcla se concentró entonces a presión reducida para dar ~1 ml de residuo oleoso, al que se añadió agua (30 ml). La disolución se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron y se trituraron con hexano hasta que comenzó a aparecer un precipitado. La disolución se colocó en un congelador a -20°C durante 20 horas. El precipitado se filtró y se secó a alto vacío y se purificó mediante HPLC.

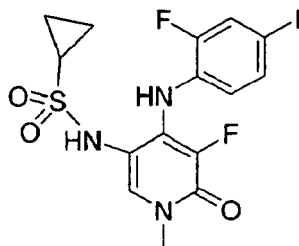
Pureza según HPLC: 92,4%, tiempo de retención = 14,93 min.

MW  $m/z$ : 450,0 (MW + 1); 452,1 (MW + 1 + 2 (patrón de Br)) 448,3 (MW - 1); 450 (MW - 1 + 2 (patrón de Br))

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 Hz):  $\delta$  ppm 8,92 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (dd,  $J$  = 10,8, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (t,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,58 (quintete, 1H), 0,77 - 0,80 (m, br, 4H).

Ejemplo 4: N-(5-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida, preparada según el esquema 1

- 183 -



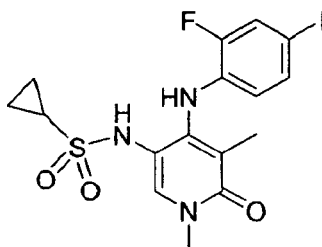
Se disolvió *N*-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida (preparada como se describe en el ejemplo 1 anterior; 15 mg, 0,0324 mmoles) en MeCN seco (5 ml), y se añadió 1-óxido de 4-fluoro-1-aza-4-azoniabicciclo[2,2,2]octan-4-io (11 mg, 0,0342 mmoles). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 h, y después a 70°C durante 1 h, seguido de 60°C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió equivalente adicional del agente fluorante, y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 2 h. Se añadieron agua (5 ml) y HCl acuoso (1N, 3 ml), y la disolución se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC como un sólido bronceado (3 mg, 19% de rendimiento).

MW *m/z*: 481,8 (MW + 1); 504,0 (MW + Na); 480,1 (MW - 1)  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8,96 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (dd, J<sub>1</sub> = 10,5 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,80 (tt, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 4,5 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,61-2,65 (m, 1H), 0,78-0,81 (m, 4H).

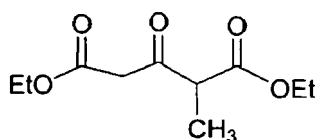
Ejemplo 5: *N*-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida



- 184 -



Etapa a: 2-Metil-3-oxopentanodioato de dietilo



5

Este compuesto se sintetizó según la patente U.S. n° 6.833.471.

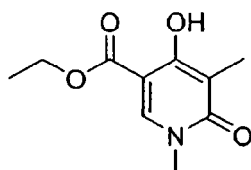
A 20 ml de THF seco que se había purgado con Ar  
 10 (gas) se añadió 3-oxopentanodioato de dietilo (5 ml, 27,54 mmoles), y la disolución se enfrió hasta -15°C antes de la adición gota a gota de LDA (2M) (15 ml, 30 mmoles). La reacción se mantuvo en Ar (gas) a -15°C, y se añadió lentamente MeI (3 ml, 48,2 mmoles). La reacción se  
 15 dejó alcanzar gradualmente la temperatura ambiente durante 3 horas, y la agitación se continuó toda la noche. Tras 18 horas, la mezcla de reacción se vertió en 140 ml de una mezcla 1:1 de HCl 0,5 N (ac.) y Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces  
 20 con Et<sub>2</sub>O (15 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, Hexano:EtOAc = 8:2 (v:v)) para proporcionar un aceite amarillo claro/  
 25 ro/incoloro como el compuesto del título (1,37 g, 23% de

- 185 -

rendimiento). MW  $m/z$ : 215,3 (MW - 1, intensidad baja).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 Hz)  $\delta$  ppm 4,20 (q, 4H), 3,68 (q, 1H), 3,60 (dd, 2H), 1,37 (d, 3H), 1,26 (t, 6H).

Etapa b: 4-Hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-  
5 3-carboxilato de etilo

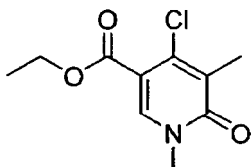


Se añadieron ortoformiato de trietilo (1,25 ml,  
10 7,51 mmoles) y  $\text{Ac}_2\text{O}$  (2 ml) a 2-metil-3-oxopentanodioato de dietilo (1,37 g, 6,34 mmoles), y se calentó hasta  $135^\circ\text{C}$ . Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$   
15 en un baño de agua con hielo, y se añadió  $\text{MeNH}_2$  (40% en agua) (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió  $\text{HCl}$  acuoso (1N) hasta pH  $\sim 7$ . La disolución se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera,  
20 se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron para dar un sólido, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{DCM} = 1:1$  (v:v), Ref  $\sim 0,4$ ) para proporcionar un sólido blanquecino como el compuesto del título. (314 mg, 23% de rendimiento).

25 MW  $m/z$ : 212,2 (MW + 1), 234,2 (MW + Na); 210,2 (MW - 1)  
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 Hz):  $\delta$  ppm 10,71 (s, br, 1H), 8,46 (s, 1H), 4,32 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,30 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

- 186 -

Etapa c: 4-Cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



5

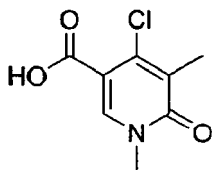
A la mezcla de 4-hidroxil-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (310 mg, 1,47 mmol) disuelto en tolueno seco (13 ml) se añadió POCl<sub>3</sub> (600 µl, 6,44 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 110°C durante 3 horas. Después de que se enfriara hasta la temperatura ambiente, la mezcla se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado enfriado con hielo (50 ml), para hacerla básica. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar un sólido marrón, que se purificó mediante TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:DCM = 6:4 v:v; Ref ~0,6) para proporcionar un sólido blanquecino como el compuesto del título (178 mg, 53% de rendimiento).

20 MW *m/z*: 231,3 (MW + 1); 227,8 (MW-1)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 Hz): δ ppm 8,04 (s, 1H), 4,33 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,37 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Etapa d: Ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico

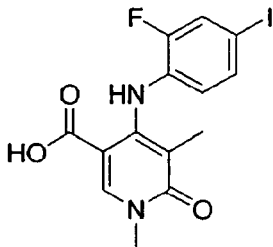
- 187 -



A una disolución de 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (172 mg, 0,75 mmoles) disuelto en una mezcla 4:1 de THF:MeOH (5 ml) (v:v), se añadió una disolución acuosa de LiOH (1,52 mmoles, 1M). Después de agitar durante 40 min., la mezcla de reacción se acidificó hasta pH ~1 con HCl (1N, ac.) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido blanquecino como el compuesto del título (163 mg, 100% de rendimiento). MW *m/z*: 202,3 (MW + 1), 204,2 (MW + 1 + patrón de Cl); 200,4 (MW - 1), 202,4 (MW - 1 + patrón de Cl).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 Hz): δ ppm 12,97 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Etapas e: Ácido 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico



A la disolución agitada de 2-fluoro-4-yodoanilina (470 mg, 1,94 mmoles) en THF seco (4 ml) enfriada hasta -78°C, se añadió LDA (2M en THF) (1,35 ml, 2,70 mmoles).

- 188 -

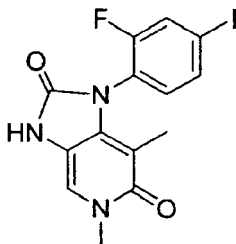
Tras la agitación vigorosa durante 10 minutos a esta temperatura, se añadió gota a gota a través de una jeringa una disolución de ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (160 mg, 0,792 mmoles) disuelta en THF seco (8 ml). El baño de hielo seco se eliminó después de 1 hora, y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. En este momento, la LC/MS indicó 23% del producto del título y 33% de cloruro sin reaccionar en la mezcla de reacción. La misma mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante otras 24 horas. La mezcla se volvió a enfriar entonces hasta -78°C en un baño de acetona/hielo seco. Se añadió LDA adicional (1,35 ml, 2,70 mmoles) (2M en THF) a la mezcla de reacción, y se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante 16 horas, hasta que la LC/MS mostró el consumo del material de cloruro. La mezcla se enfrió hasta -5°C, y se añadió HCl acuoso (1N) (15 ml). La disolución se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar un residuo que se trituró con DCM para dar un sólido. El compuesto del título se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional (165 mg, 52% de rendimiento).

MW *m/z*: 403,13 (MW + 1), 401,18 (MW - 1)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 Hz): δ ppm 13,26 (s, br, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,62 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,58 (s, 3H)

Etapas f: 1-(2-Fluoro-4-yodofenil)-5,7-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2,6(3H,5H)-diona

- 189 -

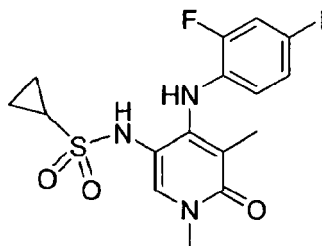


A la suspensión de ácido 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (148 mg, 0,368 mmoles) en tolueno seco (15 ml), se añadió DPPA (95 ul, 0,439 mmoles), seguido de TEA (56 ul, 0,40 mmoles). La disolución se volvió rosa claro, y se calentó hasta 100°C en argón durante 4 horas, en cuyo momento la LC/MS indicó la desaparición completa del material de partida. Se añadió HCl acuoso (1N) (25 ml), y la disolución se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron para dar un residuo oleoso, que se purificó vía cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:MeOH = 9:1, R<sub>f</sub> ~0,25) para dar un sólido blanquecino como el compuesto del título (139 mg, 95% de rendimiento). MW *m/z*: 400,1 (MW + 1), 398,2 (MW - 1)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 Hz): δ ppm 10,95 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 9,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 1,47 (s, 3H)

Etapa g: N-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo)ciclopropanosulfonamida

- 190 -



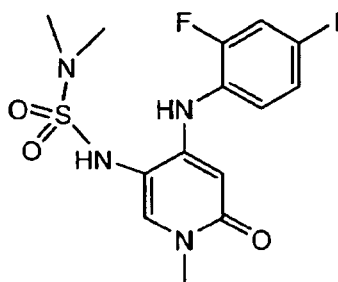
A la disolución de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2,6(3*H*,5*H*)-diona (23 mg, 0,0576) disuelta en DMF seca (2 ml) enfriada hasta por debajo de 0°C en un baño de hielo, se añadió NaH (60% en aceite mineral) (5,0 mg, 0,125 mmoles). El baño de enfriamiento se retiró después de la adición, y la disolución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La misma disolución se volvió a enfriar hasta -5°C en un baño de acetona/hielo seco, y se añadió lentamente cloruro de ciclopropanosulfonilo (28 mg, 0,20 mmoles) disuelto en THF seco (0,5 ml). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se añadió NaH adicional (60% en aceite) (5,0 mg, 0,125 mmoles), seguido de cloruro de ciclopropanosulfonilo (15 mg, 0,11 mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante otras 5 horas. A la misma mezcla de reacción se añadió NaOH acuoso (1N) (5 ml). La mezcla se calentó hasta 65°C durante 40 minutos. Después de que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió HCl acuoso (1N) (25 ml) para acidificar la disolución, que se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC (9,6 mg, 35% de rendimiento).

- 191 -

MW  $m/z$ : 478,08 (MW + 1), 476,10 (MW - 1)

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 Hz):  $\delta$  ppm 8,89 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (dd,  $J$  = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,0 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 6,34 (t,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 0,69 - 0,79 (m, 4H)

Ejemplo 6: N-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)dimetil-1-sulfamida



10

Se disolvió 5-amino-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (preparada como se describe en las etapas a-e en el ejemplo 1 anterior; 13 mg, 0,036 mmoles) y DMAP (14,5 mg, 0,119 mmoles) en THF seco (4 ml), y se enfrió hasta  $-35^\circ\text{C}$  en un baño de acetona/hielo seco. Se añadió cloruro de dimetilsulfamoilo (4,0  $\mu\text{l}$ , 0,037 mmoles), y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta r.t. durante 2 horas. Después se añadió piridina seca (0,1 ml, 1,23 mmoles), y la mezcla se calentó hasta  $40^\circ\text{C}$  durante 4 horas. Después de enfriar hasta r.t., los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el compuesto del título se purificó mediante HPLC como un aceite bronceado (3 mg, 18% de rendimiento).

MW  $m/z$ : 467,2 (MW + 1), 489,1 (MW + Na), 465,2 (MW - 1)  
 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  ppm 7,60 - 7,97 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 5,67 (d,  $J$  = 3,6

25

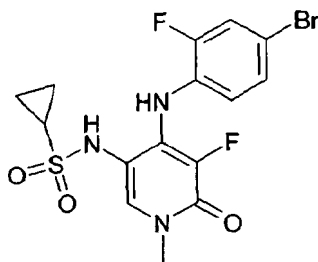


- 192 -

Hz, 1H), 3,30 (s, 6H).

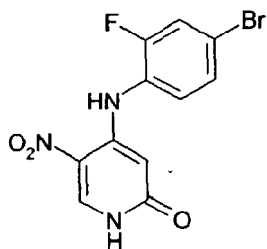
Ejemplo 7: [4-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico

5



Etapa a: 4-(2-Fluoro-4-bromofenilamino)-5-nitropiridin-2(1H)-ona

10



A una mezcla de 4-cloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona (preparada como se describe en las etapas a-b en el ejemplo 1 anterior, 1,418 g, 8,13 mmoles) y 4-bromo-2-fluoroanilina (1,751g, 9,21 mmoles) en EtOH absoluto (60 ml) se añadieron 1,2 ml de HCl (ac., 37% en peso en H<sub>2</sub>O), y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 48 horas. Se formó un precipitado, durante el transcurso del reflujo, a partir de la disolución marrón oscura. El reflujo se continuó durante otras 48 horas, y después la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y subsecuentemente hasta -10°C en un frigorífico. El sólido

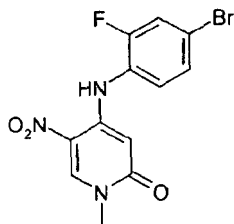
- 193 -

do amarillo se filtró a vacío, se lavó con EtOH (5 ml) y después con hexano (5 ml), y se secó a alto vacío a 40°C durante 5 horas. El producto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional (sólido amarillo, 1,627 g, 61% de rendimiento).

MW  $m/z$ : 328,1 (MW + 1), 330,1 (MW + 1 + 2 (patrón de Br)), 326,2 (MW - 1), 328,1 (MW - 1 + 2 (patrón de Br)).

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 Hz):  $\delta$  ppm 12,0 (s, 1H, ancho), 9,08 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,25 (dd,  $J = 10,2, 2,1$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J = 9,3, 2,1$  Hz, 1H), 7,39 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 5,05 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H).

Etapa b: 4-(2-Fluoro-4-bromofenilamino)-1-metil-5-nitropiridin-2(1H)-ona



15

A la disolución amarilla de 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-nitropiridin-2(1H)-ona (1,235 g, 3,78 mmoles), disuelta en DMF seca (15 ml) a  $-5 \rightarrow 0^\circ\text{C}$ , se añadió NaH (182 mg, 4,55 mmoles) (60% en aceite). El color de la disolución se puso marrón oscuro en 20 min. a  $0^\circ\text{C}$ . La agitación se continuó a r.t. durante 40 minutos, seguido de la adición de MeI (283  $\mu\text{l}$ , 4,54 mmoles) a través de una jeringa a  $5^\circ\text{C}$ . La disolución resultante se agitó a r.t. durante 36 horas. El compuesto deseado comenzó a precipitar de la disolución 20 min. después de la adición de MeI. Se añadió agua, y el precipitado se filtró a vacío, se lavó con agua, y se secó a  $40^\circ\text{C}$  a alto

25

- 194 -

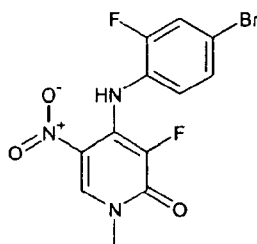
vacío durante 2,5 horas. El producto se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional (1,12 gramos, 87% de rendimiento).

MW  $m/z$ : 342,1 (MW + 1), 344,1 (MW + 1 + 2 (patrón de Br))

5 340,0 (MW - 1), 342,1 (MW - 1 + 2 (patrón de Br))

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 Hz):  $\delta$  ppm 9,21 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,73 (dd,  $J = 9,9, 1,8$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,41 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,09 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 3,45 (s, 3H).

10 Etapa c: 4-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-3-fluoro-1-metil-5-nitro-1H-piridin-2-ona.



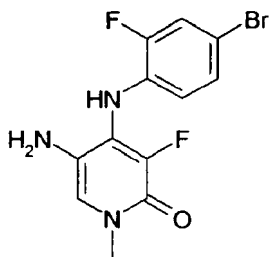
15 A la disolución de 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-5-nitropiridin-2(1H)-ona (400 mg, 1,17 mmoles) disuelta en MeCN (40 ml) se añadió en porciones Select-Fluoro (416 mg, 1,17 mmoles). La suspensión se calentó hasta 40°C durante 10 min., hasta que la disolución se  
20 volvió transparente. La disolución se agitó entonces a r.t. durante 4 días. Durante este tiempo, la LC/MS indicó 43% del producto deseado y 32% de material de partida sin reaccionar. La disolución se concentró para dar un sólido amarillo. Se añadieron secuencialmente acetona (10 ml) y  
25 agua (30 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h a r.t. El sólido amarillo se filtró y se secó a alto vacío a 30°C durante 16 horas. La mezcla se usó para la reacción si-

- 195 -

guiente sin purificación adicional (300 mg, 70/30 en peso, 71% de rendimiento).

MW  $m/z$ : 358,0 (MW - 1), 369,1 (MW - 1 + 2 (patrón de Br))

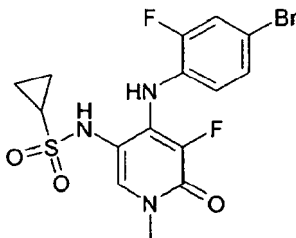
Etapa d: 5-Amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-3-fluoro-1-metil-1H-piridin-2-ona



5-Amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-3-fluoro-1-metil-1H-piridin-2-ona se sintetizó a partir de 4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-3-fluoro-1-metil-5-nitro-1H-piridin-2-ona según los mismos procedimientos del intermediate (e) en el Ejemplo 1. El producto se usó sin purificación adicional.

MW  $m/z$ : 329,8 (MW + 1), 332,1 (MW + 1 + 2 (patrón de Br))  
328,3 (MW - 1), 330,0 (MW - 1 + 2 (patrón de Br))

Etapa e: [4-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico



Este producto se sintetizó usando el mismo procedi-

- 196 -

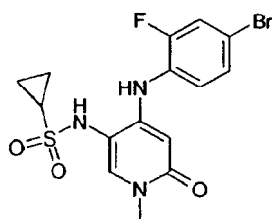
miento que para la síntesis del producto final en el Ejemplo 1. El producto fue un sólido bronceado tras la purificación mediante HPLC.

MW  $m/z$ : 434,01 (MW + 1), 435,99 (MW + 1 + 2 (patrón de Br))

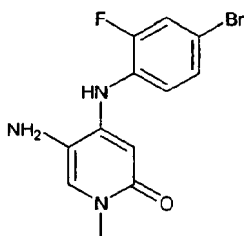
432,03 (MW - 1), 434,01 (MW -1+2 (patrón de Br))

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 Hz):  $\delta$  ppm 8,96 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (dd,  $J_1 = 10,5$  Hz,  $J_2 = 2,1$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,96 (tt,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 4,5$  Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,63-2,67 (m, 1H), 0,79 - 0,82 (m, 4H).

Ejemplo 8: [4-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico



Etapa a: 4-(2-Fluoro-4-bromofenilamino)-1-metil-5-aminopiridin-2(1H)-ona

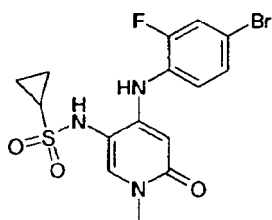


La 4-(2-fluoro-4-bromofenilamino)-1-metil-5-nitropiridin-2(1H)-ona (preparada como se describe ante-

- 197 -

riormente, en la etapa b del ejemplo 7) se convirtió en 5-amino-4-(2-fluoro-4-bromofenilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona usando el mismo procedimiento como se describió anteriormente, en la etapa e del ejemplo 1.

- 5 Etapa b: [4-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropano-sulfónico



10

Se hizo reaccionar 5-amino-4-(2-fluoro-4-bromofenilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona con cloruro de ciclopropanosulfonilo usando el mismo procedimiento como se describió en la etapa f de ejemplo 1 anterior, y se purificó mediante HPLC.

15

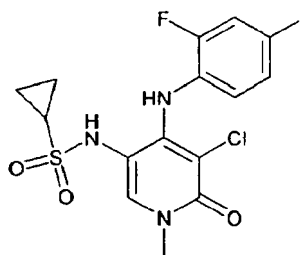
MW m/z: 416,0 (MW + 1)

20

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ , 300 Hz):  $\delta$  ppm 7,71 (s, 1H), 7,50 (dd,  $J = 10,2, 2,1$  Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J = 8,4, 2,1$  Hz, 1H), 7,32 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,65 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 1,04 - 1,07 (m, 4H)

Ejemplo 9: [5-Cloro-4-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico

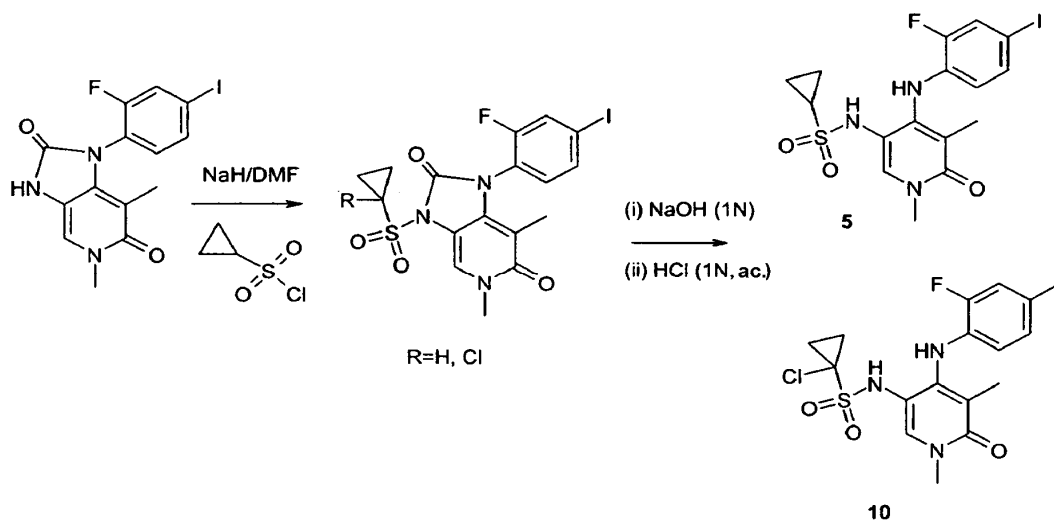
- 198 -



Se añadió N-clorosuccinimida (5,1 mg, 0,038 mmoles) a una disolución de material de partida (12 mg, 0,026  
5 mmoles) en DMSO-d<sub>6</sub> (0,6 ml). El vial de reacción se en-  
juagó con DMF (1 ml), y la mezcla se calentó hasta 80°C  
durante 20 horas. La disolución se enfrió hasta r.t. y se  
purificó mediante HPLC.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 300 Hz): δ ppm 7,70 (s, 1H), 7,48 (dd,  
10 J = 10,50, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H),  
6,77 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,50 - 2,69 (m,  
1H), 0,92 - 0,98 (m, 4H).

Ejemplo 10: [4-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1,5-  
dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido  
15 1-cloro-ciclopropanosulfónico, preparada según el esquema  
2



- 199 -

Este producto del título fue un subproducto aislado mediante HPLC a partir de la última etapa de síntesis del compuesto del Ejemplo 5.

MW  $m/z$ : 512,06 (MW + 1), 514,04 (MW + 1 + 2 (patrón de Cl))

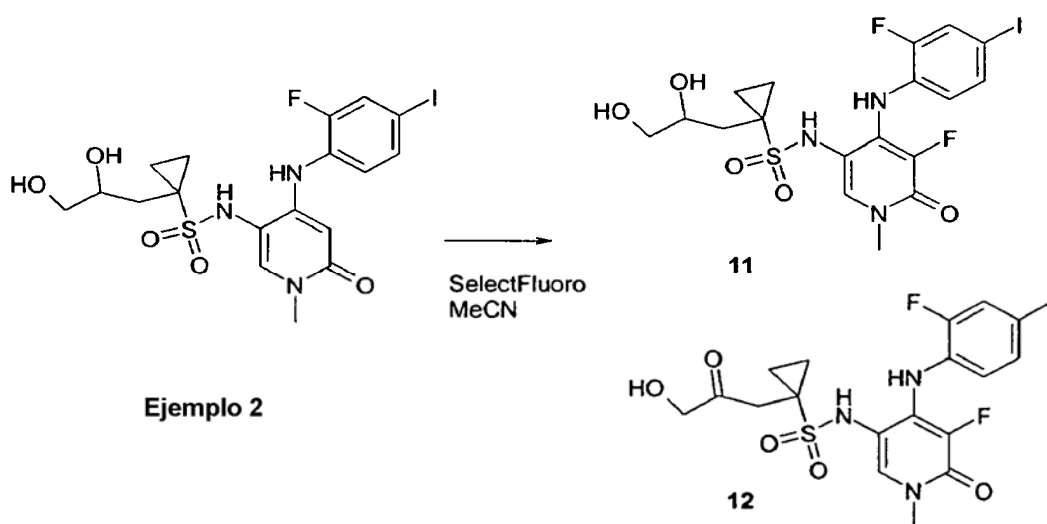
510,02 (MW - 1), 512,00 (MW - 1 + 2 (patrón de Cl))

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 Hz):  $\delta$  ppm 9,60 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (dd,  $J$  = 11,1, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 6,33 (t,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,21 (t, 4H).

#### Ejemplos 11 y 12

(11): [5-Fluoro-4-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico

(12): [5-Fluoro-4-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(3-hidroxi-2-oxo-propil)-ciclopropanosulfónico



20

La mezcla de material de partida 2 (13,8 mg, 0,026 mmoles) y SelectFluoro (16 mg, 0,0497 mmoles) suspendido



- 200 -

en MeCN (2 ml) se calentó a 60°C durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC (11, 1,4 mg, 10% de rendimiento; 12, 3,4 mg, 24% de rendimiento; 2 sin reaccionar, 2,8 mg, 20%).

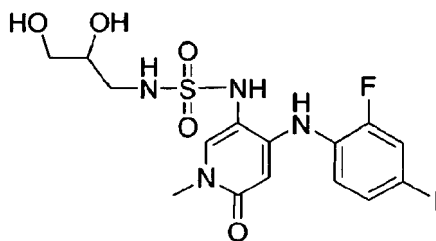
11: MW  $m/z$ : 556,07 (MW + 1), 554,09 (MW-1)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ , 300 Hz):  $\delta$  ppm 7,68 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J_1$  = 10,5 Hz,  $J_2$  = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 6,80 (tt,  $J_1$  = 8,4 Hz,  $J_2$  = 4,5 Hz, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,44 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 2H), 2,31 (dd,  $J$  = 15,0, 2,1 Hz, 1H), 1,79 (dd,  $J$  = 15,3, 9,90 Hz, 1H), 0,99 - 1,30 (m, 4H).

12: MW  $m/z$ : 554,03 (MW + 1), 552,12 (MW - 1)

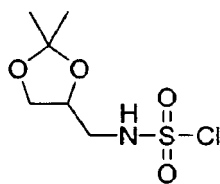
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ , 300 Hz):  $\delta$  ppm 7,47 (dd,  $J_1$  = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,43 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 6,84 (tt,  $J$  = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 3,78 - 3,80 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,28 (s, 2H), 0,90 - 1,15 (m, 4H).

Ejemplo 13: [4-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 2,3-dihidroxi-propano-1-sulfónico



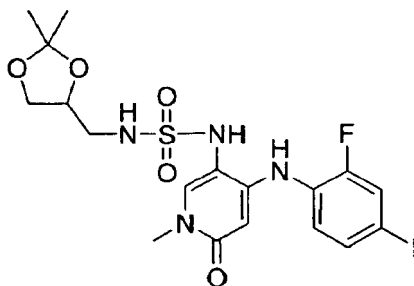
Etapas a: cloruro de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanaminsulfamoilo

- 201 -



Una disolución de cloruro de sulfurilo ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ; 90  
ul, 1,12 mmoles) en DCM seco (5 ml) se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$   
5 en un baño de hielo seco/acetona en una atmósfera de Ar  
(gas) inerte. Se añadió gota a gota a través de una je-  
ringa (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina (145 ul,  
1,12 mmoles) y DMAP (138 mg, 1,13 mmoles) disuelta en DCM  
(2 ml) a la disolución de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  durante 10 minutos. La  
10 mezcla resultante se agitó a  $-50^\circ\text{C}$  durante 1 hora, des-  
pués el baño se retiró, y la agitación se continuó duran-  
te otras 2 horas.

Etapa b: *N*-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-  
1,6-dihidropiridin-3-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-  
15 metanamina-1-sulfonamida

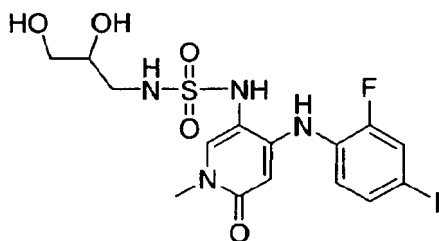


Se disolvieron 5-amino-4-(2-fluoro-4-  
20 yodofenilamino)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (preparada como  
en las etapas a-e del ejemplo 1; 56 mg, 0,16 mmoles) y  
una cantidad catalítica de DMAP en piridina seca (5 ml),  
y se enfrió hasta  $5^\circ\text{C}$ . A esto, se añadieron gota a gota  
2,5 ml (de los 7,0 ml totales) de disolución preparada a

- 202 -

partir de la etapa a. Tras 2,5 h de agitación a r.t., se  
añadió agua. La mezcla se lavó con HCl (1N, ac.), y se  
extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgá-  
nicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y  
se concentraron para dar una pasta bronceada del producto  
bruto que se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa c: [4-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-6-oxo-  
1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 2,3-dihidroxi-  
propano-1-sulfónico



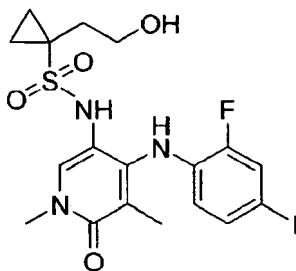
Se añadió HCl en EtOH (25% en peso) a una disolu-  
ción del producto bruto aislado en la etapa b (70 mg) en  
acetato de etilo (3 ml) y DCM (3 ml), y se agitó a r.t.  
durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron, y el com-  
puesto del título se purificó mediante HPLC (polvo bron-  
ceado, 23 mg, 35% de rendimiento).

MW *m/z*: 513,2 (MW + 1), 511,3 (MW - 1).

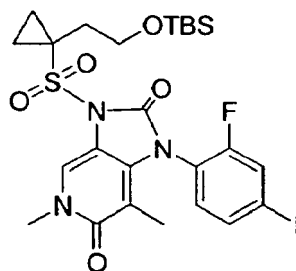
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 Hz): δ ppm 8,59 (s, 1H), 7,72 (d, J  
= 10,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H),  
7,55 (s, 1H), 7,14 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,31  
Hz, 1H), 5,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,05 -  
3,2 (m, 2H), 2,80 - 3. 00 (m, 2H).

Ejemplo 14: 1-(2-Hidroxietil)-N-(4-(2-fluoro-4-  
yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-  
il)ciclopropanosulfonamida

- 203 -



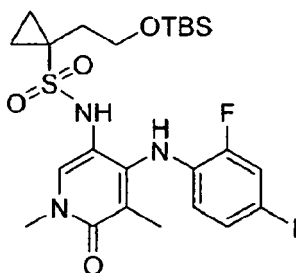
Etapa a: 1-[(2-tert-Butildimetilsilaniloxi)etil]-  
 ciclopropanosulfonamida-N-(4-(2-fluoro-4-yodofenil)-  
 5,7-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2,6(3H,5H)-diona



Se añadió NaH (60% en aceite mineral) (21,8 mg,  
 0,544 mmoles) a una disolución de 1-(2-fluoro-4-  
 yodofenil)-5,7-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-  
 2,6(3H,5H)-diona (100 mg, 0,251 mmoles) en DMF seca (5  
 ml) a 0°C. El baño de enfriamiento se retiró, y la diso-  
 lución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La  
 disolución se volvió a enfriar hasta -5°C en un baño de  
 acetona/hielo seco, y se añadió cloruro de 1-[2-(terc-  
 butildimetilsilaniloxi)etil]-ciclopropanosulfonilo (300  
 mg, 1 mmoles) en THF seco (2 ml). La mezcla se calentó  
 hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas  
 adicionales. La mezcla se concentró para dar un residuo  
 oleoso, y se purificó vía cromatografía ultrarrápida  
 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:MeOH = 9:1) para dar el compuesto del títu-  
 lo.

- 204 -

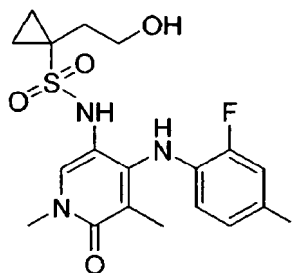
Etapa b: 1-[2-(terc-Butildimetilsilaniloxi)etil]-*N*-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida



5

Se añadió trimetilsilanoato de potasio (19,2 mg, 0,15 mmoles) a una disolución de 1-[(2-terc-butildimetilsilaniloxi)etil]-ciclopropanosulfonamida-*N*-  
 10 (4-(-(2-fluoro-4-yodofenil))-5,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5*c*]piridin-2,6(3*H*,5*H*)-diona (33,2 mg, 0,05 mmoles) en THF seco (5 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se paralizó con cloruro de amonio (2 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas  
 15 se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título bruto.

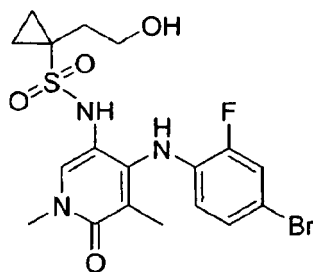
Etapa c: 1-(2-Hidroxietil)-*N*-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida  
 20



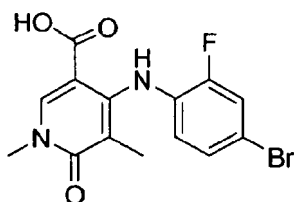
- 205 -

A una disolución de 1-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)etil]-*N*-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida (20 mg, 0,032 mmoles) en THF  
 5 (2 ml) a 0°C se añadió HCl 1N (0,128 ml, 0,128 mmoles). El baño de hielo se retiró después de 30 minutos, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después, la disolución se enfrió hasta 0°C, se añadió disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 ml), y se extrajo  
 10 con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título.

Ejemplo 15: 1-(2-Hidroxietyl)-*N*-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida  
 15



Etapa a: Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico  
 20



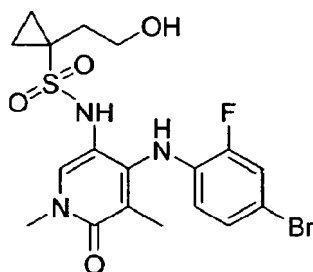
El compuesto del título se preparó a partir de áci-

- 206 -

do 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico mediante el procedimiento descrito en la etapa e para el Ejemplo 5, usando 4-bromo-2-fluoroanilina en vez de 2-fluoro-4-yodoanilina. El compuesto del título se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

Etapa b: 1-(2-Hidroxietil)-N-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida

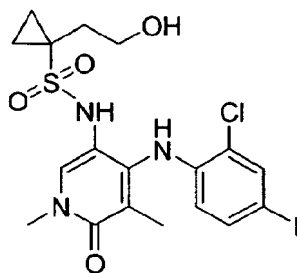
10



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico mediante el procedimiento descrito en la etapa f para el Ejemplo 5, y en las etapas a, b, y c para el Ejemplo 14.

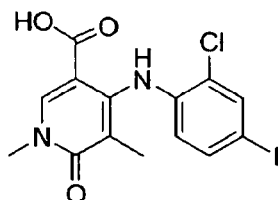
Ejemplo 16: 1-(2-Hidroxietil)-N-(4-(2-cloro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida

20



- 207 -

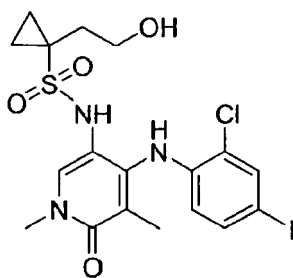
Etapa a: Ácido 4-(2-cloro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico



5

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico mediante el procedimiento descrito en la etapa e para el Ejemplo 5, usando 2-cloro-4-yodoanilina en vez de 2-fluoro-4-yodoanilina. El compuesto del título se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

Etapa b: 1-(2-Hidroxietil)-N-(4-(2-cloro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida



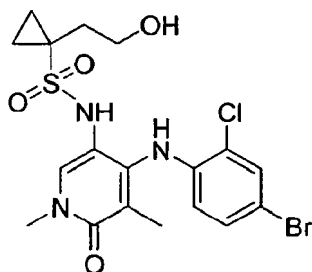
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(2-cloro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico mediante el procedimiento descrito en la etapa f para el Ejemplo 5, y en las etapas a, b, y c para el Ejemplo 14.

Ejemplo 17: 1-(2-Hidroxietil)-N-(4-(4-bromo-2-



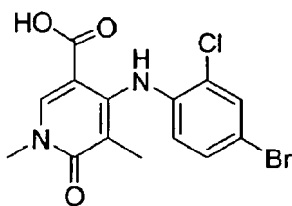
- 208 -

clorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida



5

Etapa a: Ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico



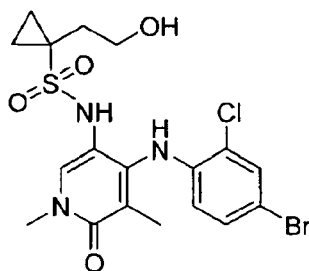
10

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico mediante el procedimiento descrito en la etapa e para el Ejemplo 5, usando 4-bromo-2-cloroanilina en vez de 2-fluoro-4-yodoanilina. El compuesto del título se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

Etapa b: 1-(2-Hidroxietil)-N-(4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida

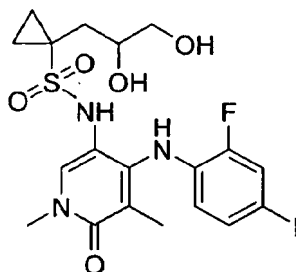
20

- 209 -

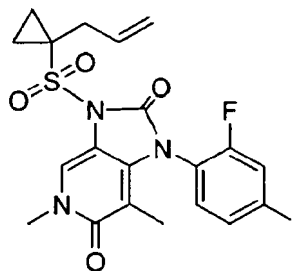


El compuesto del título se preparó a partir de ácido  
 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-  
 5 dihidropiridin-3-carboxílico mediante el procedimiento  
 descrito en la etapa f para el Ejemplo 5, y en las etapas  
 a, b, y c para el Ejemplo 14.

Ejemplo 18: 1-(2,3-Dihidroxiopropil)-N-(4-(2-fluoro-  
 4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-  
 10 il)ciclopropanosulfonamida



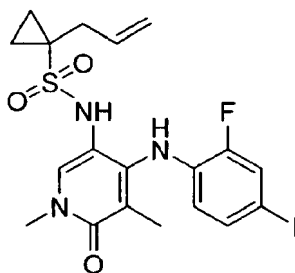
Etapa a: 1-Alil-ciclopropanosulfonamida-N-(4-(2-fluoro-  
 15 4-yodofenil)-5,7-dimetil-1H-imidazo[4,5c]piridin-  
 2,6(3H,5H)-diona



- 210 -

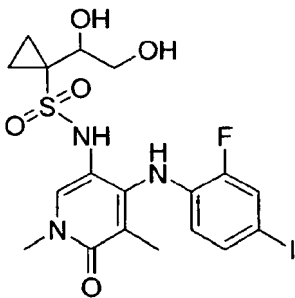
El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-  
c]piridin-2,6(3*H*,5*H*)-diona mediante el procedimiento des-  
crito en la etapa a para el Ejemplo 14, usando cloruro de  
1-alilciclopropano-1-sulfonilo en vez de cloruro de 1-[2-  
(terc-butildimetilsilanilo)etil]-ciclopropanosulfonilo.  
El producto bruto se purificó mediante cromatografía ul-  
trarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:MeOH = 9:1).

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



15

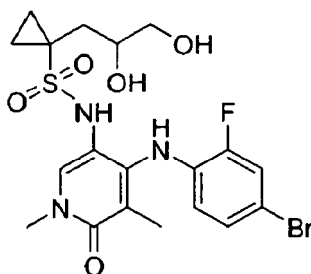
El compuesto del título se preparó a partir de 1-  
alil-ciclopropanosulfonamida-*N*-(4-(-(2-fluoro-4-  
yodofenil)-5,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5*c*]piridin-  
2,6(3*H*,5*H*)-diona mediante el procedimiento descrito en la  
etapa b para el Ejemplo 14.



20

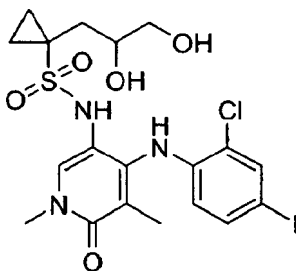
El compuesto del título se preparó a partir de 1-alil-*N*-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida mediante el procedimiento descrito en la etapa b para el Ejemplo 2.

Ejemplo 19: 1-(2,3-Dihidroxipropil)-*N*-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida



El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2,6(3*H*,5*H*)-diona mediante el procedimiento descrito en las etapas a, b, y c para el Ejemplo 18.

Ejemplo 20: 1-(2,3-Dihidroxipropil)-*N*-(4-(2-cloro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida

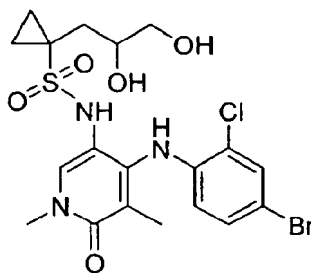


El compuesto del título se preparó a partir de 1-

- 212 -

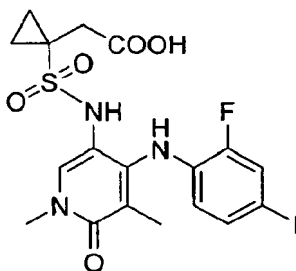
(2-cloro-4-yodofenil)-5,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-  
c]piridin-2,6(3*H*,5*H*)-diona mediante el procedimiento des-  
crito en las etapas a, b, y c para el Ejemplo 18.

Ejemplo 21: 1-(2,3-Dihidroxipropil)-*N*-(4-(2-cloro-  
5 4-bromofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-  
3-il)ciclopropanosulfonamida



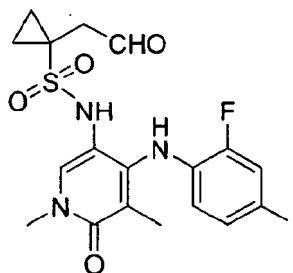
10 El compuesto del título se preparó a partir de 1-  
(2-cloro-4-bromofenil)-5,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-  
c]piridin-2,6(3*H*,5*H*)-diona mediante el procedimiento des-  
crito en las etapas a, b, y c para el Ejemplo 18.

Ejemplo 22: Ácido 2-(1-(*N*-(4-(2-fluoro-4-  
15 yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-  
il)sulfamoil)ciclopropil)acético



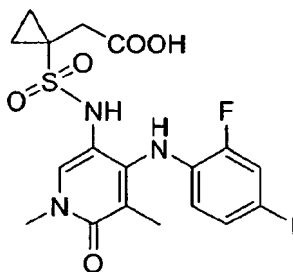
20 Etapa a: *N*-(4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-  
oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-oxoetil)ciclopropano-1-  
sulfonamida

- 213 -



A una disolución de 1-alil-*N*-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida (98 mg, 0,19 mmoles) en una  
 5 mezcla de dioxano (3 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se añadió peryodato de sodio (158 mg, 0,74 mmoles), 2,6-lutidina (0,043 ml, 0,37 mmoles) y tetraóxido de osmio (0,060 ml, 4% en H<sub>2</sub>O, 0,0093 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La disolución se diluyó con  
 10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), se lavó con HCl acuoso (20 ml, 2N), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar *N*-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-oxoetil)ciclopropano-1-sulfonamida, que se usó  
 15 en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Etapa b: Ácido 2-(1-(*N*-(4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfamoil)ciclopropil)acético



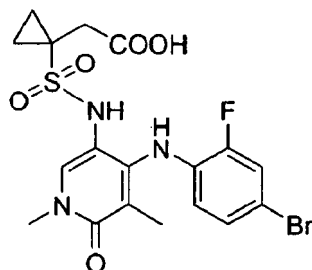
20

A una disolución marrón oscuro de *N*-(4-(2-fluoro-4-

- 214 -

yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-oxoetil)ciclopropano-1-sulfonamida, fosfato de potasio monobásico (27 mg, 0,20 mmoles), y 2-metil-2-buteno (0,45 ml, 0,90 mmoles) en *terc*-butanol (4 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) a 0°C se añadió clorito de sodio (55 mg, 0,60 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 30 min., la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 16 h. A la reacción se añadió disolución acuosa de HCl (5 ml, 1N) y disolución acuosa saturada de NaS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 ml). La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró, y se puede purificar mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH = 90:10).

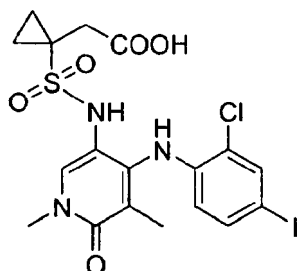
Ejemplo 23: Ácido 2-(1-(N-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfamoil)ciclopropil)acético



El compuesto del título se preparó a partir de 1-alil-N-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida mediante el procedimiento descrito en las etapas a y b para el Ejemplo 22.

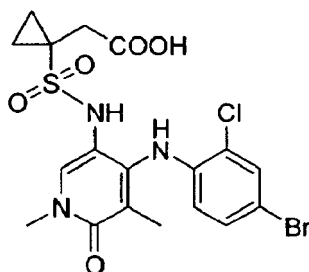
Ejemplo 24: Ácido 2-(1-(N-(4-(2-cloro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfamoil)ciclopropil)acético

- 215 -



El compuesto del título se preparó a partir de 1-  
 5 alil-*N*-(4-(2-cloro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-  
 1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida me-  
 diante el procedimiento descrito en las etapas a y b para  
 el Ejemplo 22.

Ejemplo 25: Ácido 2-(1-(*N*-(4-(4-bromo-2-  
 10 clorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-  
 il)sulfamoil)ciclopropil)acético



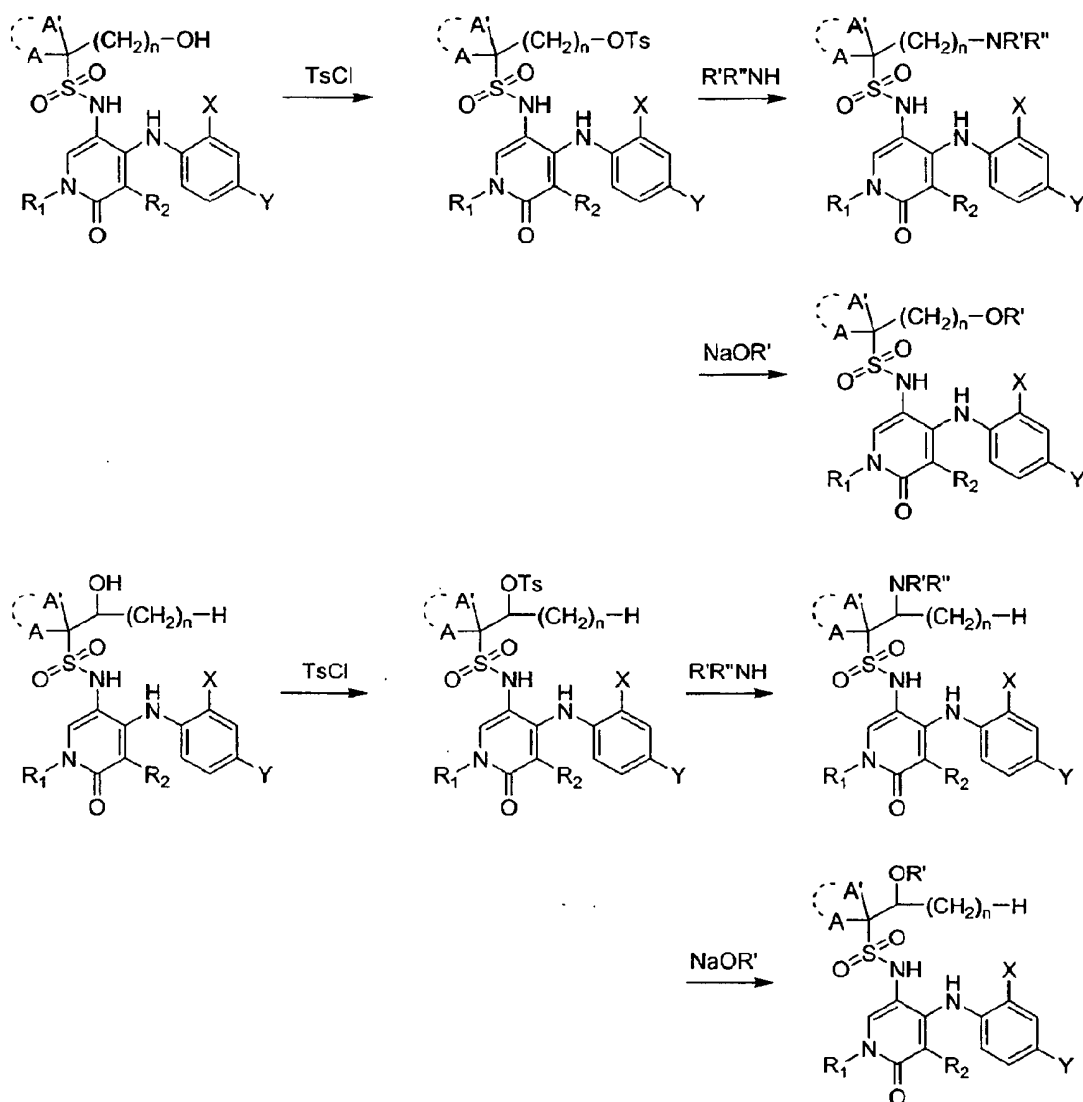
15 El compuesto del título se preparó a partir de 1-  
 alil-*N*-(4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-  
 1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida me-  
 diante el procedimiento descrito en las etapas a y b para  
 el Ejemplo 22.

20 Ejemplo 26

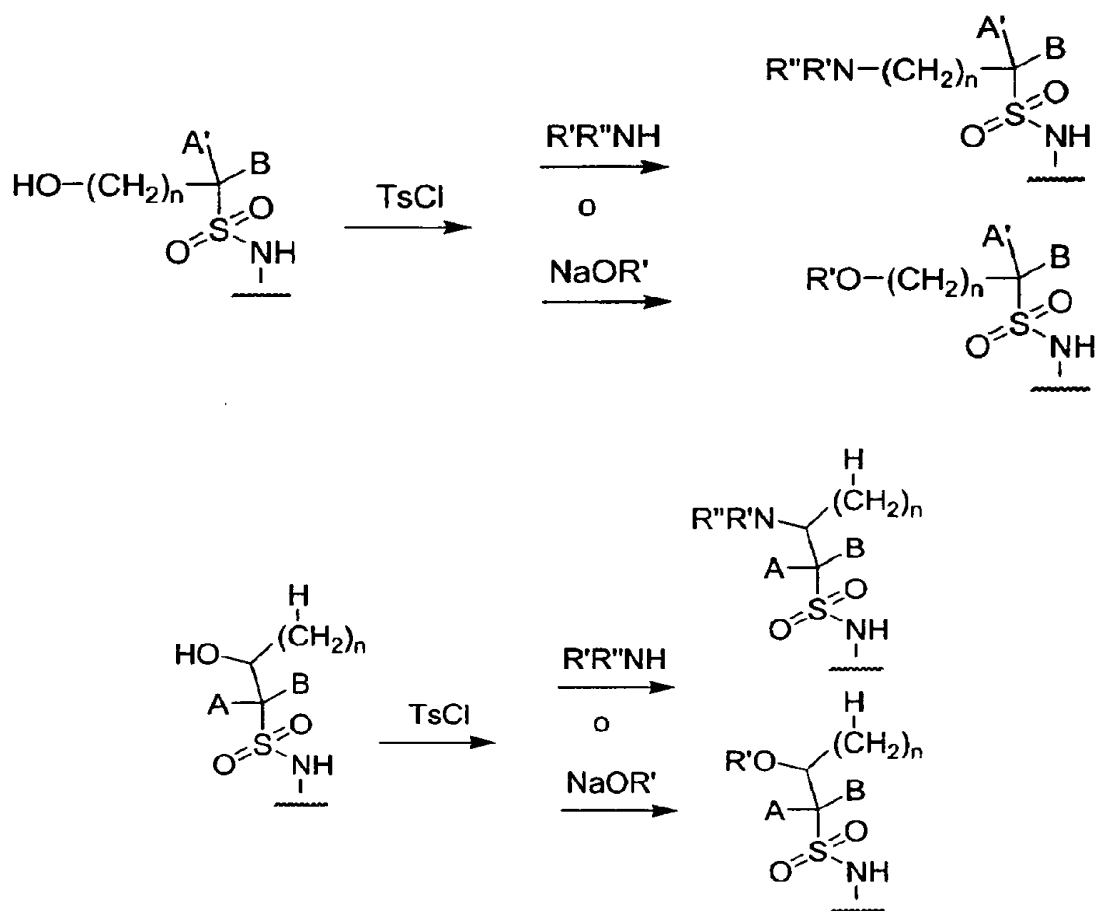
Los compuestos en los que A, A' y/o B es alquilo de



C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alcoxi, amina o amina sustituida, se preparan según los esquemas mostrados a continuación u otros equivalentes conocidos por aquellos de pericia en las técnicas de química sintética. Se pueden emplear grupos protectores según se requieran.



- 217 -



## II Actividad biológica

5

### Ejemplo 27: Generación de Datos de IC<sub>50</sub>

10      Materiales y preparación de reactivos: se subclonó GST-MEK1 humana y el alelo constitutivamente activo GST-MEK1<sup>CA</sup> (que posee las mutaciones Ser218Asp y Ser222Asp) en el vector de expresión de levadura pGEM4Z (Promega, Madison, WI) procedente del ADNc de MEK1 humano de tipo salvaje. GST-MEK1<sup>CA</sup> se expresó en *Escherichia coli*, y se purificó parcialmente usando resina de afinidad de Glutathione Sepharose 4B (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). El alelo ERK2 se subclonó a partir de ADNc de

15      MAPK2/Erk2 (tipo salvaje) en pUSEamp (Upstate Biotechno-

- 218 -

logy, Inc., Waltham, MA) en el vector pET21a (Novagen, Madison, WI), dando como resultado un alelo ERK2 de ratón marcado con histidina N-terminal. Se expresó ERK2, y se purificó hasta homogeneidad [Zhang, 1993 #33]. La proteína básica de mielina (MBP) se adquirió de Gibco BRL (Rockville, MD). El 5'-trifosfato de adenosina (ATP) ([ $\gamma$ - $^{33}\text{P}$ ]) EasyTides (NEN Perkin Elmer, Wellesley, MA) fue la fuente de radiomarcador para todas las reacciones de cinasa. Raf-1 activada (truncada) y MAPcinasa 2/ERK2 activada se adquirieron de Upstate, Inc. (Lake Placid, NY). Los geles Criterion Precast al 4-20% se adquirieron de Bio-Rad (Hercules, CA).

Ejemplo 28: Generación de Datos de IC<sub>50</sub>

Determinación de la actividad enzimática: los compuestos se diluyeron a partir de disoluciones madre de dimetilsulfóxido (DMSO) en 1xHMNDE (20 mM de HEPES pH 7,2, 1 mM de MgCl<sub>2</sub>, 100 mM de NaCl, 1,25 mM de DTT, 0,2 mM de EDTA). Un ensayo típico de 25 microlitros contenía 0,002 nanomoles de MEK1<sup>CA</sup>, 0,02 nanomoles de ERK2, 0,25 nanomoles de MBP, 0,25 nanomoles de ATP no marcado, y 0,1  $\mu\text{Ci}$  de [ $\gamma$  $^{33}\text{P}$ ] ATP. El ensayo de cribado comprendió esencialmente cuatro adiciones. Se dispensaron 5  $\mu\text{l}$  de compuesto diluido a placas de ensayo de 96 pocillos. Entonces se añadieron 10  $\mu\text{l}$  de cóctel de enzima 2,5x MEK1<sup>CA</sup> y ERK2 sólo) a cada pocillo, seguido de una preincubación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después se añadieron 10  $\mu\text{l}$  de cóctel de sustrato 2,5x (ATP marcado y no marcado, más MBP), seguido de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente. Finalmente se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de ácido tricloroacético (TCA) al 10%, y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente para detener la

reacción y precipitar los productos proteicos radiomarcados. Los productos de la reacción se recogieron en placas de filtro de 96 pocillos de fibra de vidrio prehumedecidas con agua y pirofosfato al 1%. La placa de filtro se  
5 lavó entonces 5 veces con agua. El agua fue desplazada por etanol absoluto, y se dejó que la placa se secara al aire durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se aplicó manualmente un cierre posterior, y se dispensaron a cada pocillo 40  $\mu$ l de cóctel de centelleo. Se aplicó un cierre  
10 superior, y la placa se contó en el TopCount durante dos segundos por pocillo.

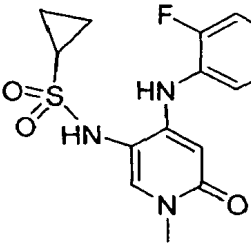
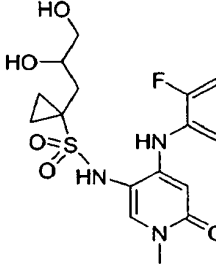
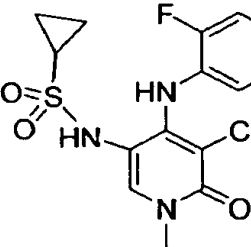
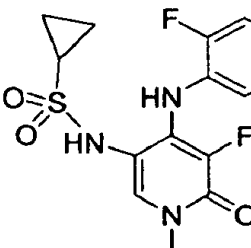
Ejemplo 29: Ensayo de Inhibición del Crecimiento (GI<sub>50</sub>)

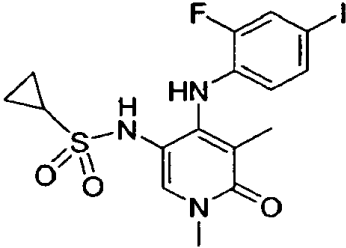
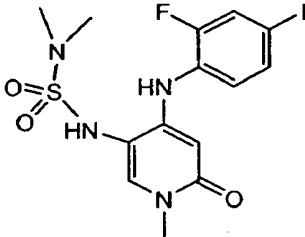
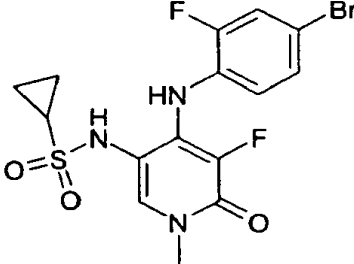
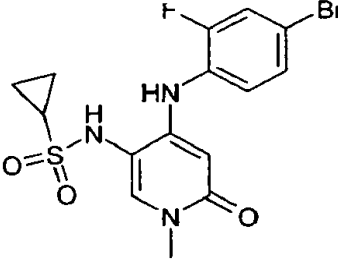
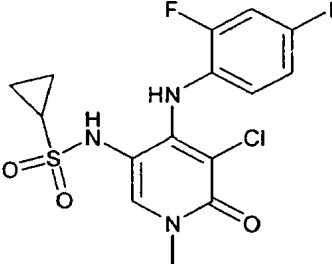
Para los experimentos de inhibición del crecimiento,  
15 to, se cultivaron células A375 en microplacas de 384 pocillos blancas, a 1000 células/20 ml/pocillo. Después de 24 h, se añadieron 5 ml de una disolución madre de fármaco 5X. Todos los fármacos se prepararon inicialmente como disoluciones madre 200X en DMSO, de forma que la concen-  
20 tración final de DMSO fue 0,5%. Las células se incubaron durante 48 h a 37°C, y los niveles de ATP se determinaron usando CellTiterGlo (Promega, Madison, WI). Se usó un inhibidor de MEK de control para determinar el nivel de ATP que corresponde a la inhibición completa del crecimiento,  
25 y la concentración de compuesto de ensayo que dio niveles de ATP a mitad de camino entre la inhibición completa del crecimiento y niveles de ATP solamente del vehículo se determinó que era la GI<sub>50</sub>, usando regresión no lineal (GraphPad Prism 4).

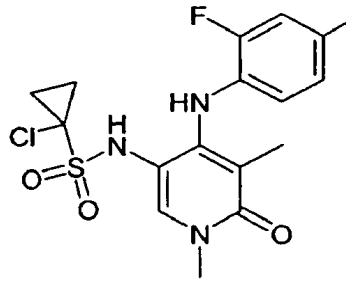
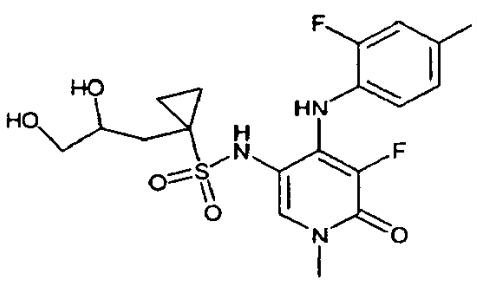
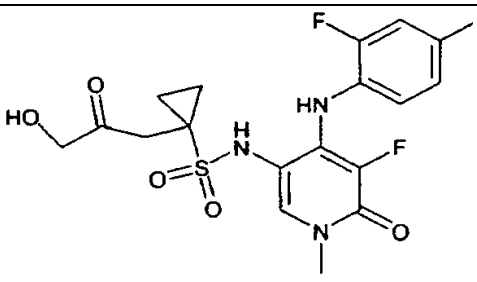
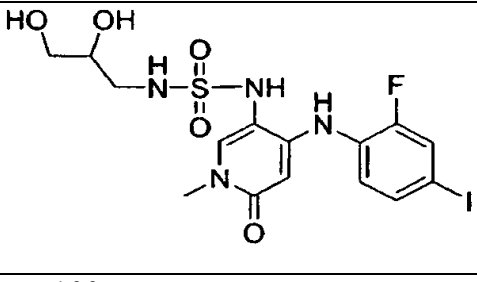
30 Ejemplo 30: Datos Biológicos para Compuestos Seleccionados

Compuestos seleccionados preparados como se describe anteriormente se ensayaron según los procedimientos biológicos descritos aquí. Los resultados se dan en la tabla a continuación:

5

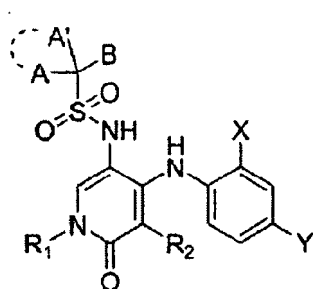
Ejemplo n°	Estructura I	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub> de A375	GI <sub>50</sub> de THP-1
1		C	A	A	A
2		C	C	D	D
3		C	B	D	D
4		A	A	A	D

Ejemplo n°	Estructura I	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub> de A375	GI <sub>50</sub> de THP-1
5		A	A		
6		D	C	C	B
7		C		D	D
8		D			
9		A	A	C	D

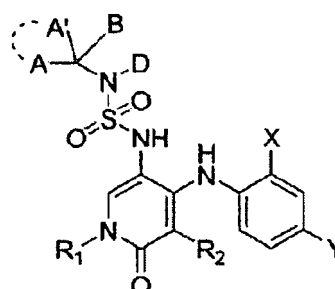
Ejemplo n°	Estructura I	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub> de A375	GI <sub>50</sub> de THP-1
10		B	A		
11		A	B		
12		A	A		
13		D		D	D
<p>Código: A: &lt; 100 nM  B: 100-500 nM  C: 500 - 1000 nM  D: &gt; 1000 nM</p>					

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o de formula II, o una  
sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, és-  
ter o tautómero del mismo:



fórmula I



fórmula II

10

en las que

B es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
en el que dicho alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente  
sustituido con uno o dos grupos seleccionados inde-  
pendientemente de hidroxilo, alcoxi, oxi, amina y amina  
sustituida;

A y A' son, cada uno independientemente, H, alquilo  
de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
en los que cada alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente  
sustituido con uno o dos grupos seleccionados inde-  
pendientemente de hidroxilo, alcoxi, oxi, amina y amina  
sustituida; o

A y A', junto con el átomo de carbono al que están  
unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o  
ciclopentilo,

25



en los que cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, hidroxilo, y halógeno;

5 X e Y son, cada uno independientemente, halógeno, metilo, SCH<sub>3</sub> o trifluorometilo;

R<sub>1</sub> es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno de C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> o alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

10 en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno o alquino está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo, y uno o dos átomos de carbono anulares de dichos grupos cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos por, independientemente, O, N, o S; o

20 R<sub>1</sub> es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 átomos, grupo el cual puede ser saturado, insaturado o aromático, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, y S, grupo heterocíclico el cual está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo; y

25 R<sub>2</sub> es H, halógeno, hidroxilo, azido, ciano, cianometilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno o alquino está opcionalmente sustituido con

- 225 -

1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo y fenilo; y cicloalquilo,

5 D es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

2. El compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que

10 (1) X e Y son ambos halógeno, metilo, SCH<sub>3</sub> o trifluorometilo;

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

15 (3) R<sub>1</sub> es furilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolilo, piperidinilo, piridilo, o tienilo;

20 (4) R<sub>1</sub> es alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo; o

25 (5) B es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, no sustituido o sustituido con uno o dos grupos hidroxilo.

30

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

- 226 -

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que si A y A', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, en los que cada grupo ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, hidroxilo, y halógeno,

(1) R<sub>1</sub> es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

(2) R<sub>1</sub> es furilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, pirroli-  
lo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolilo, piperidinilo, piridilo, o tienilo;

(3) R<sub>1</sub> es alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cianometilo, nitro, azido, trifluorometilo, difluorometoxi y fenilo; o

(4) B es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, no sustituido o sustituido con uno o dos grupos hidroxilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que si R<sub>1</sub> es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>2</sub> es H, halógeno, o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

6. El compuesto de fórmula II de la reivindicación 1, en el que

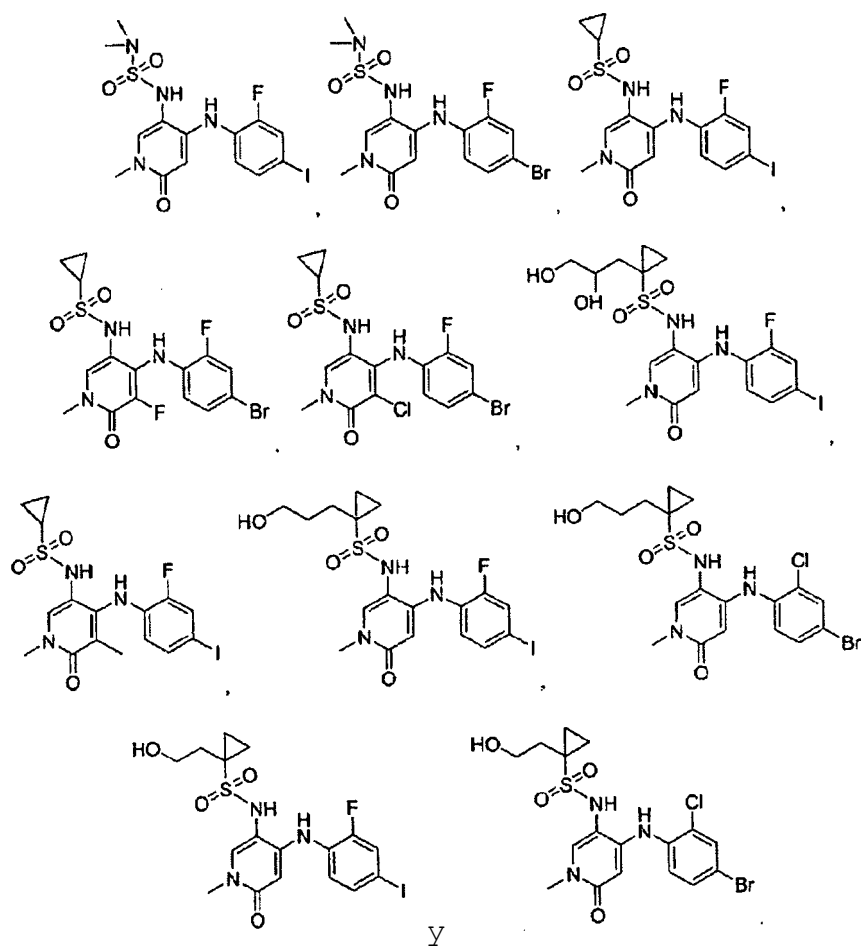
(1) D es H, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo;

(2) C(A)(A')B es metilo o etilo y D es metilo o etilo; o

- 227 -

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

7. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes compuestos:



15

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 ó 7.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación

8, que comprende además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Uso de una composición de la reivindicación 8, para la fabricación de un fármaco para

5

(1) inhibir enzimas MEK, que comprende poner en contacto dicha enzima MEK con dicha composición suficiente para inhibir dicha enzima, en el que dicha enzima es inhibida; o

10

(2) degradar o inhibir el crecimiento de o exterminar células cancerígenas, que comprende poner en contacto las células con una cantidad de dicha composición eficaz para degradar o inhibir el crecimiento de o exterminar células cancerígenas.

15

11. El uso de la reivindicación 10, en el que

(1) dicha enzima MEK es MEK cinasa;

(2) dicha puesta en contacto de dicha enzima MEK con dicha composición se produce dentro de una célula; o

20

(3) dichas células cancerígenas comprenden células de cáncer de cerebro, de mama, de pulmón, ovárico, pancreático, de próstata, renal, o colorrectal.

25

12. Uso de una composición de la reivindicación 8, para la fabricación de un fármaco para

(1) el tratamiento de un trastorno mediado por MEK en un individuo que sufre dicho trastorno;

30

(2) el tratamiento o profilaxis de una enfermedad proliferativa en un individuo;

(3) el tratamiento o profilaxis de una enfermedad in-

flamatoria en un individuo; o

(4) inhibir el incremento del tamaño de un tumor, reducir el tamaño de un tumor, reducir la proliferación tumoral o prevenir la proliferación tumoral en un individuo;

que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de dicha composición.

13. El uso de la reivindicación 12, para el tratamiento de un trastorno mediado por MEK o el tratamiento o profilaxis de una enfermedad proliferativa, que comprende además

(1) la administración de una terapia adicional en el tratamiento de dicho trastorno mediado por MEK;

(2) la administración de al menos una terapia contra el cáncer adicional en el tratamiento o profilaxis de dicha enfermedad proliferativa; o

(3) la administración de al menos un agente terapéutico;

siendo dicha terapia adicional o terapia contra el cáncer opcionalmente terapia de radiación, quimioterapia, o una combinación de ambas.

14. El uso de la reivindicación 12, en el que

(1) dicho trastorno mediado por MEK se selecciona del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, siendo la enfermedad inflamatoria opcionalmente artritis reumatoide o esclerosis múltiple, infecciones, trastornos autoinmunitarios, apoplejía, isquemia, trastorno cardíaco, trastornos neurológicos, trastor-

- 230 -

nos fibrogenéticos, trastornos proliferativos, trastornos hiperproliferativos, tumores, leucemias, neoplasmas, cánceres, carcinomas, enfermedades metabólicas y enfermedades malignas;

5       (2) dicha enfermedad proliferativa es cáncer, soriasis, restenosis, enfermedad autoinmunitaria, o aterosclerosis, siendo el cáncer opcionalmente cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal, leucemia, leucemia  
10       mieloide, glioblastoma, linfoma folicular, leucemia aguda de pre-B, leucemia crónica de células B linfocíticas, mesotelioma, cáncer pulmonar de la estirpe macrocítica;

15       (3) dicho tumor se produce en el cerebro, mama, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, riñón, colon o recto; o

      (4) dicha enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide o esclerosis múltiple.

20

      15. El uso de la reivindicación 12, en el que dicho individuo es un mamífero, preferiblemente un ser humano.