

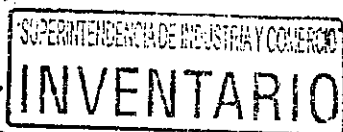
QF



PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



11-11675

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. _____



54. TÍTULO _____

COMPUESTOS NOVEDOSOS DE FENILAMINO-ISONICOTINAMIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO _____

DARMSTADT, ALEMANIA

74. APODERADO _____

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 33.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

04-03-2011



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011675- -00000-0000

Fecha: 2011-02-02 11:52:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **MERCK PATENT GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.

Dirección: Frankfurter Strasse 250,
64293 Darmstadt,
Alemania

Domicilio: Darmstadt,
Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Andreas GOUTOPOULOS**
146 Marlborough Strasse, Apt. 3,
Boston,
Massachussets 02116,
Estados Unidos de América

2. **Henry YU**
173 Cedar Street,
Wellesley,
Massachussets 02481,
Estados Unidos de América

3. **Benny C. ASKEW**
266 Arrowhead Road,
Marshfield,
Massachussets 02050,
Estados Unidos de América

4. **Lesley LIU-BUJALSKI**
207 Rosemary Street, Apt. 1,
Needham,
Massachussets 02494,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/051817 Fecha: 27 de julio de 2009
Publicación Internacional No. WO 2010/017051 A1 Fecha: 11 de febrero de 2010

6

Título (54)

COMPUESTOS NOVEDOSOS DE FENILAMINO-ISONICOTINAMIDA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 213/079

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

4 de agosto de 2008

61/137,858

9

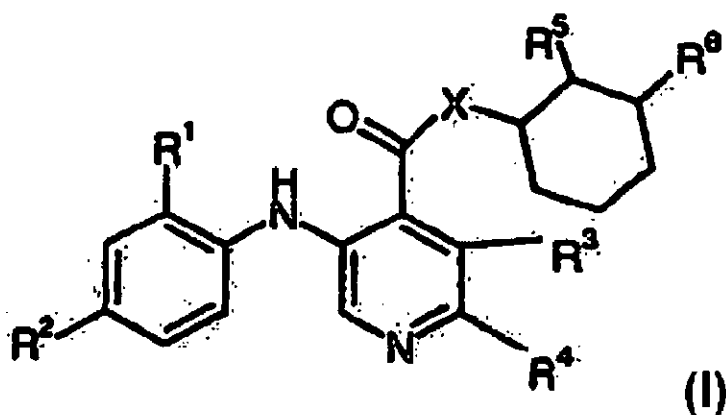
Comprobante de pago No.: 11-4462 Fecha: 17 de enero de 2011
Comprobante de pago No.: 11-6508 Fecha: 24 de enero de 2011
Comprobante de pago No.: 11-6509 Fecha: 24 de enero de 2011
Comprobante de pago No.: 11-6510 Fecha: 24 de enero de 2011

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 3 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$81.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**FIRMA:**Luз Clemencia SobreraC.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/017051 A1

Descripción:

Páginas 35 en el idioma original

Páginas 49 en español

Reivindicaciones: Número (s) 13

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de Sociedad Solicitante.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

9266
0105

MERCK PATENT GMBH

domiciliado (s) en/of Frankfurter Strasse 250, 64293

Darmstadt, República Federal de Alemania

Hereby ratify the patent applications numbers 05.099.907 and 05.105.366 filed by Emilio Ferrero on October 3 and 14, 2005, respectively, and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso...administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso...administrativos relacionados con

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative and judicial, as well as before the following: a) Obtainment of patents of invention, utility models, industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin, its renewal, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
Arbitramento contencioso...administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso...administrativos relacionados con

05 ENE 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

5
they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____
por/by _____

Firma

Signature

Merck Patent GmbH

i.V.

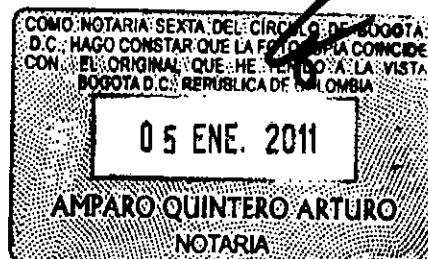
i.V.



Dr. Eiermann



Dr. Lang



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de
Dr. Volker Eiermann y Dr. Ulrich Lang
 es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo
 de Representantes
 de la compañía MERCK PATENT GMBH

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
 las leyes de la República Federal de Alemania

que la dirección de dicha compañía es Frankfurter Strasse
250, 64293 Darmstadt, República Federal de Alemania

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los
 documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Darmstadt

El 14 noviembre 2005

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of
Dr. Volker Eiermann and Dr. Ulrich Lang
 is authentic, that the signatory currently acts in the position of
Representatives
 of the company MERCK PATENT GMBH

a company currently existing and organized under the laws of
Germany

that the address is Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt,
Germany

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon
 examination of the corresponding documents.

Given and signed in Darmstadt

On 14 NOV. 2005

El Notario Público
 (Firma-sello)

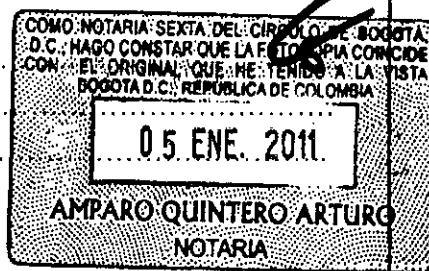
The Notary Public
 (Signature-seal)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
2. This public document
3. has been signed by
4. acting in the capacity of
5. bears the seal/stamp of

Certified



5. at
6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp
10. Signature

I hereby certify, that the above are the true signatures, subscribed today at
Frankfurter Straße 250 in Darmstadt in my presence, of

1) Mr. Dr. Volker Eiermann

2) Mr. Dr. Ulrich Lang

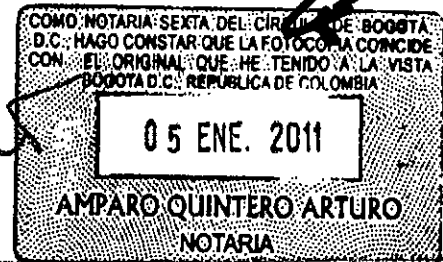
business address: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Straße 250,
both identified by German identity card.

The notary public asked the appeared whether he or any member of his
firm hat acted in the matter which is the subject of this instrument, except in
a notarial matter. The appeared denied.

Darmstadt, the 14th day of November 2005



Pfeiffer -
notary Public



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Alexander Pfeiffer
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notars
Alexander Pfeiffer in Darmstadt

Bestätigt

5. in Darmstadt

6. Nov. 2005

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

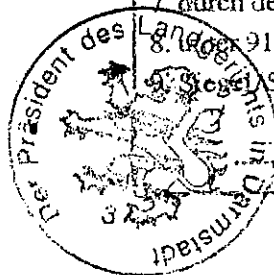
8. Log. 910 E 2/1 - 1930/05

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift

In Vertretung

Schichor
Vizepräsidentin



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03.12/05 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante resolución 2879 de 1999 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Representación y Poder escrito en inglés y español, por el cual **MERCK PATENT GMBH**, domiciliada en Frankfurter Strasse 250,64293, Darmstadt, República Federal de Alemania, ratifica las solicitudes de patente números 05.099.907 y 05.105.366 presentadas por Emilio FERRERO los días 3 y 14 de octubre, respectivamente, de 2005, y otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ y GERMÁN CAVELIER**.

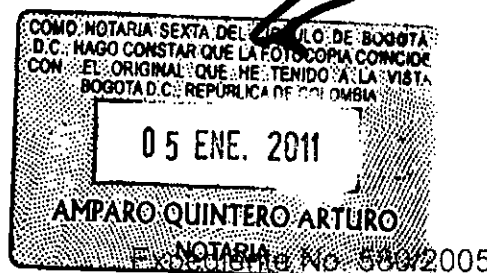
Merck Patent GmbH

i.V.
(Firma ilegible)
Dr. Eiermann

i.V.
(Firma ilegible)
Dr. Lang

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) otorgada en inglés y español con respecto a autenticidad de las firmas del Dr. Volker Eiermann y del Dr. Ulrich Lang y la existencia legal de MERCK PATENT GMBH.

Dado en Darmstadt el 14 de noviembre de 2005



Por el presente certifico que las anteriores son las firmas genuinas, otorgadas hoy en Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, en presencia por

1. Sr. Dr. Volker Eiermann
2. Sr. Dr. Ulrich Lang

Dirección comercial: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Strasse 250, ambos identificados con tarjeta de identidad de Alemania.

9

El notario público preguntó a cada uno de los comparecientes si él o algún miembro de su firma había actuado en el asunto objeto de este instrumento de alguna forma diferente a un asunto notarial. Los comparecientes respondieron que no.

Darmstadt, 14 de noviembre de 2005

(Firma ilegible)

(Sello del Sr. ALEXANDER PFEIFFER, Pfeiffer

NOTARIO DE DARMSTADT

Notario público

Apostilla otorgada en la República Federal de Alemania el 16 de noviembre de 2005 bajo el No. 910 E 2/1 – 1930/05.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 09266-841-011-8

WPCL 9266 - ID 405

DIC 07/05

Maria E. Martelo
TRADUCCION No.: 03
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

RECEPCION
NOTARIAL
BOGOTA D.C.
30 P 3 12
RECEPCION
NOTARIAL
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL DEPARTAMENTO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 ENE. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCION OFICIAL No. 11059

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de la legalización y apostilla en alemán que se encuentran a continuación de un documento de ratificación, representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstad, República Federal de Alemania, ratifica las solicitudes de patentes No. 05.099.907 y 05.105.366 presentadas por Emilio Ferrero el 3 y 14 de octubre 2005, respectivamente, y nombra como sus representantes a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Dado y firmado por los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, representantes legales de dicha firma. Hay dos firmas ilegible de los mencionados señores.

Sigue certificación notarial en español e inglés de las firmas de los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, como representantes legales de MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstad, y de la existencia de la sociedad, por el notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer, el 14 de noviembre de 2005.- Fdo.: firma ilegible.- (sello redondo en tinta) Alexander Pfeiffer – notario de Darmstadt.

Sigue certificación solamente en inglés de las firmas de los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, como representantes legales de MERCK PATENT GMBH, por el notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer, el 14 de noviembre de 2005.- Fdo.: firma ilegible.- (sello redondo en tinta) Alexander Pfeiffer – notario de Darmstadt, bajo el No. 580/2005, del 14 de noviembre de 2005.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONFORME
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

05 ENE. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 Minjusticia

11

- Este documento público

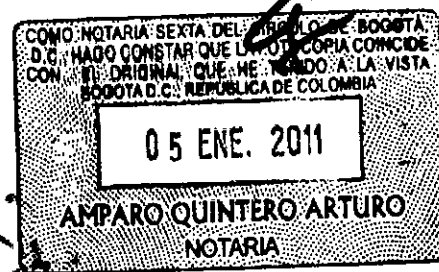
5. en Darmstadt	6. el 16 de noviembre de 2005
7. por el Presidente del Tribunal Regional	
8. bajo el No 910 E 2/1 1930/05	
9. Sello	10. Firma
(sello redondo No.3, en tinta –	Fdo.: ilegible
El Presidente del Tribunal Regional	Schichor
de Darmstadt)	Vicepresidente

[illegible]

LUZ ARRIAGA DE HERNANDEZ
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Luz Arriaga de Hernandez

Resolución- No.599 Ministerio de Justicia



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

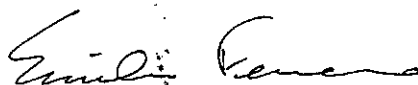
Poderdante : MERCK PATENT GMBH

Poder conferido el : 14/11/2005

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

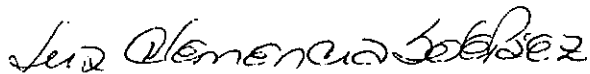
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

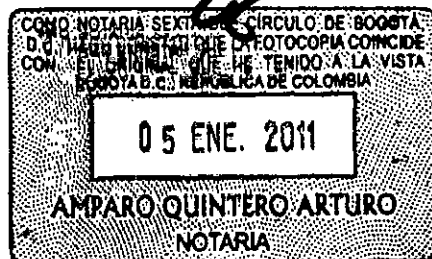
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



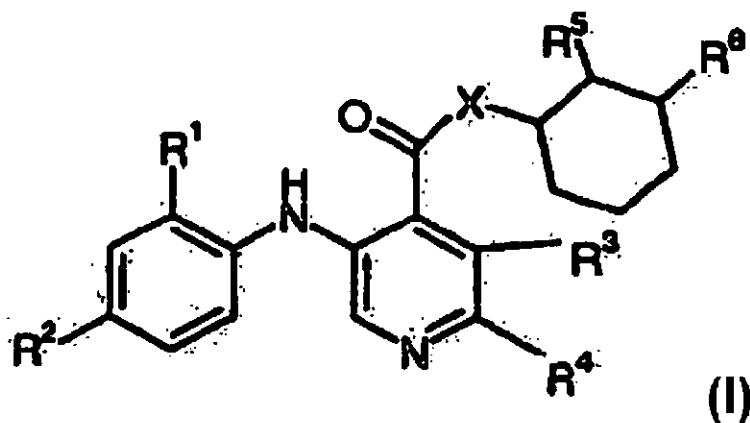
(43) International Publication Date
11 February 2010 (11.02.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/017051 A1

- (51) International Patent Classification:
C07D 213/79 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/051817
- (22) International Filing Date:
27 July 2009 (27.07.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/137,858 4 August 2008 (04.08.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): MER-CK SERONO S.A. [CH/CH]; Centre Industriel, CH-1267 Coinsins, Vaud (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): GOUTOPOULOS, Andreas [GR/US]; 146 Marlborough Str, Apt 3, Boston, MA 02116 (US). YU, Henry [CA/US]; 173 Cedar Street, Wellesley, MA 02481 (US). ASKEW, Benny, C. [US/US]; 266 Arrowhead Road, Marshfield, MA 02050 (US). LIU-BUJALSKI, Lesley [CA/US]; 207 Rosemary Street, Apt. 1, Needham, MA 02494 (US).
- (74) Agent: SEEMANN, Joachim; EMD Serono Research Institute, One Technology Place, Rockland, MA 02370 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: NOVEL PHENYLAMINO ISONICOTINAMIDE COMPOUNDS



(57) Abstract: The invention provides novel compounds according to Formula (I), their manufacture and use for the treatment of hyperproliferative diseases, such as cancer, restenosis and inflammation. (Formula I)

Novel Phenylamino Isonicotinamide Compounds

Field of the invention

5

The invention relates to a series of substituted phenylamino isonicotinamide compounds that are useful in the treatment of hyperproliferative diseases, such as cancer and inflammatory disorders, in mammals. Also disclosed is the use of such compounds in the treatment of hyperproliferative diseases in mammals, especially humans, and pharmaceutical compositions containing such compounds.

10

Summary of the related art

15

The Ras/Raf/MEK/ERK pathway is a central signal transduction pathway, which transmits signals from multiple cell surface receptors to transcription factors in the nucleus which regulate gene expression. This pathway is frequently referred to as the MAP kinase pathway as MAPK stands for mitogen-activated protein kinase indicating that this pathway can be stimulated by mitogens, cytokines and growth factors (Steelman et al., *Leukemia* **2004**, *18*, 189-218). Depending upon the stimulus and cell type, this pathway can transmit signals, which result in the prevention or induction of apoptosis or cell cycle progression.

20

The Ras/Raf/MEK/ERK pathway has been shown to play important roles in cell proliferation and the prevention of apoptosis. Aberrant activation of this pathway is commonly observed in malignantly transformed cells. Amplification of *ras* proto-oncogenes and activating mutations that lead to the expression of constitutively active Ras proteins are observed in approximately 30% of all human cancers (Stirewalt et al., *Blood* **2001**, *97*, 3589-95).

25

Mutated, oncogenic forms of Ras are found in 50% of colon and >90% pancreatic cancers as well as many other types of cancers (Kohl et al., *Science* **1993**, *260*, 1834-1837). The effects of Ras on proliferation and tumorigenesis have been documented in immortal cell lines (McCubrey et al., *Int J Oncol* **1995**, *7*, 2953-10). *bRaf* mutations have been identified in more than 60% of malignant melanoma (Davies, H et al., *Nature* **2002**, *417*, 949-954).

30

Given the high level of mutations that have been detected in Ras, this pathway has always been considered a key target for therapeutic intervention (Chang et al., *Leukemia* **2003**, *17*, 1263-93).

The Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway can regulate proliferation through downstream transcription factor targets including NF- κ B, CREB, Ets-1, AP-1 and c-Myc. ERKs can directly phosphorylate Ets-1, AP-1 and c-Myc, which lead to their activation. Alternatively, ERKs can phosphorylate and activate the downstream kinase target RSK, which then phosphorylates and activates transcription factors, such as CREB. These transcription factors induce the expression of genes important for cell cycle progression, for example, Cdk's, cyclins, growth factors, and for apoptosis prevention, for example, antiapoptotic Bcl-2 and cytokines. Overall, treatment of cells with growth factors leads to the activation of ERKs which results in proliferation and, in some cases, differentiation (Lewis et al., Adv. Cancer Res, **1998**, 74, 49-139).

The MEK family of genes consists of five genes: MEK1, MEK2, MEK3, MEK4 and MEK5. This family of dual-specificity kinases has both serine/threonine and tyrosine kinase activity. The structure of MEK consists of an amino-terminal negative regulatory domain and a carboxy-terminal MAP kinase-binding domain, which is necessary for binding and activation of ERKs. Deletion of the regulatory MEK1 domain results in constitutive MEK1 and ERK activation (Steelman et al., Leukemia **2004**, 18, 189-218).

MEK1 is a 393-amino-acid protein with a molecular weight of 44 kDa (Crews et al., Science **1992**, 258, 478-80). MEK1 is modestly expressed in embryonic development and is elevated in adult tissue with the highest levels detected in brain tissue. MEK1 requires phosphorylation of S218 and S222 for activation, and substitution of these residues with either aspartic acid (D) or glutamic acid (E) led to an increase in activity and foci formation in NIH3T3 cells (Huang et al., Mol Biol Cell, **1995**, 6, 237-45). Constitutive activity of MEK1 in primary cell culture promotes senescence and induces p53 and p16^{INK4a}, and the opposite was observed in immortalized cells or cells lacking either p53 or p16^{INK4a} (Lin et al., Genes Dev, **1998**, 12, 3008-3019). Constitutive activity of MEK1 inhibits NF- κ B transcription by negatively regulating p38 MAPK activity (Carter et al., J Biol Chem **2000**, 275, 27858-64). The main physiological substrates of MEK are the members of the ERK (extracellular signal-regulated kinase) or MAPK (mitogen activated protein kinase) family of proteins. Aberrant expression of MEK1 has been detected in many different types of cancer, and mutated forms of MEK1 will transform fibroblast, hematopoietic and other cell types.

Constitutive activation of MEK1 results in cellular transformation. MEK1 therefore represents a likely target for pharmacological intervention in proliferative and inflammatory

diseases (Lee et al., Nature **1994**, 372, 739-746; Dudley et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **1995**, 92, 7686-7689).

Useful inhibitors of MEK have been developed that show potential therapeutic benefit in several studies. For example, small molecule MEK inhibitors have been shown to inhibit human tumor growth in nude mouse xenografts (Yeh, T. et al, Proceedings of the American Association of Cancer Research **2004**, 45, Abs 3889 and Lee, P. et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research **2004**, 45, Abs 3890). MEK inhibitors also entered clinical trials, i.e. ARRY142886 (Wallace, E. et al, Proceedings of the American Association of Cancer Research **2004**, 45, Abs 3891; Adjei, A. A. et al, Journal of Clinical Oncology **2008**, 26, 2139-2146; Shannon, A. M. et al, Molecular Cancer Therapeutics **2007**, 6, 3414S-3415S Part 2), PD-0325901 (Swanton C, Johnston S IDDB MEETING REPORT **2003**, February 13-1; Haura, E.B. et al, Molecular Cancer Therapeutics **2007**, 6, 3468S-3469S Part 2; LoRusso, P. A. et al, Molecular Cancer Therapeutics **2007**, 6, 3469S-3470S Part 2), PD-184352 (Waterhouse et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology **2003**, 22, Abs 816), XL-518 (Johnston, S. , Molecular Cancer Therapeutics **2007**, 6, 3595S-3595S Part 2), RDEA-119 (2007 press release), and RDEA-436 (2008 press release).

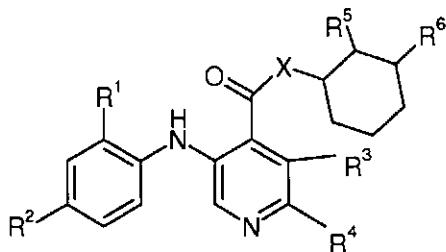
Compounds suitable as MEK inhibitors are also disclosed in US 5,525,625; WO 98/43960; WO 99/01421; WO 99/01426; WO 00/41505; WO 00/42002; WO 00/42003; WO 00/41994; WO 00/42022; WO 00/42029; WO 00/68201; WO 01/68619; WO 02/06213; WO 03/077855; WO03/077914; WO2004/005284; WO2004/056789, WO2006/045514, WO2008/076415, WO2007/121269, and WO2007/121481.

Description of the invention

It is the object of the present invention to provide novel MEK inhibitors useful in the treatment of hyperproliferative diseases related to the hyperactivity of MEK as well as diseases modulated by the MEK cascade, such as cancer and inflammation in mammals with superior pharmacological properties both with respect to their activities as well as their solubility, metabolic clearance and bioavailability characteristics.

As a result, this invention provides novel, substituted phenylamino isonicotinamide compounds and pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrugs thereof, that are MEK inhibitors and useful in the treatment of the above mentioned diseases.

The compounds are defined by Formula (I):



Formula (I)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrugs thereof,

5 wherein:

X is NH or O,

R¹ is hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, SH or Hal,

R² is hydrogen, methoxy, ethoxy, acetylene, cyano, SH or Hal,

R³, R⁴ are independently selected from hydrogen, SH or Hal,

10 R⁵, R⁶ are independently selected from OH, SH or NH₂ and

Hal is F, Cl, Br or I.

Preferred are compounds of Subformulae IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG and IH of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrugs thereof, wherein

15 in Subformula IA

X is NH,

R¹ is Hal, methyl or ethyl,

R² is hydrogen, Hal, methoxy or acetylene,

R³ is hydrogen or Hal,

20 R⁴ is hydrogen or Hal,

R⁵, R⁶ are OH,

Hal is F, Cl, Br or I,

in Subformula IB

25 X is NH,

R¹ is Hal,

R² is hydrogen or Hal,

R³ is hydrogen or Hal,

R⁴ is hydrogen or Hal,

30 R⁵, R⁶ are OH,

Hal is F, Cl, Br or I,

in Subformula IC

X is NH,

R¹ is F, Cl, methyl or ethyl,

5 R² is hydrogen, I, Br, methoxy or acetylene,

R³ is hydrogen or Hal,

R⁴ is hydrogen or Hal,

R⁵, R⁶ are OH,

Hal is F, Cl, Br or I,

10

in Subformula ID

X is NH,

R¹ is F, Cl, methyl or ethyl,

R² is hydrogen, I, Br, methoxy or acetylene,

15 R³ is hydrogen or F,

R⁴ is hydrogen or Cl,

R⁵, R⁶ are OH,

in Subformula IE

20 X is NH,

R¹ is F or Cl,

R² is I or Br,

R³ is hydrogen or F,

R⁴ is hydrogen or Cl,

25 R⁵, R⁶ are OH,

in Subformula IF

X is NH,

R¹ is F or Cl,

30 R² is I or Br,

R³ is hydrogen or F,

R⁴ is hydrogen or Cl,

R⁵, R⁶ are OH,

35

in Subformula IG

X is NH,

R¹ is F or Cl,

R² is I or Br,

5 R³ is hydrogen,

R⁴ is hydrogen,

R⁵, R⁶ are OH,

and in Subformula IH

10 X is NH,

R¹ is F,

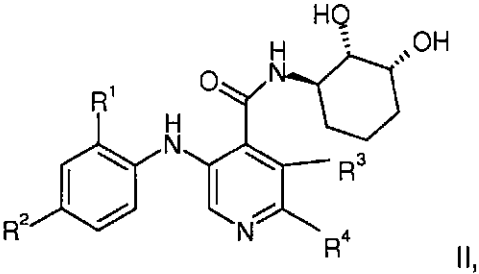
R² is I,

R³ is hydrogen or F,

R⁴ is hydrogen or Cl,

15 R⁵, R⁶ are OH.

A more preferred group of compounds of Formula (I) and its Subformulae IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG and IH corresponds to Formula (II):

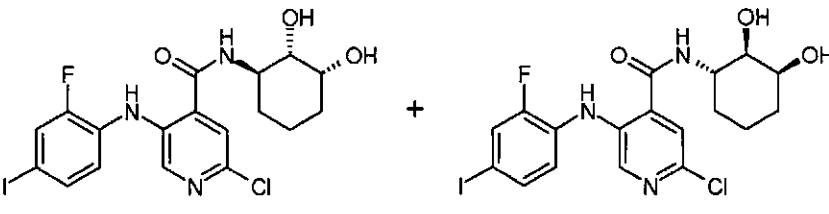
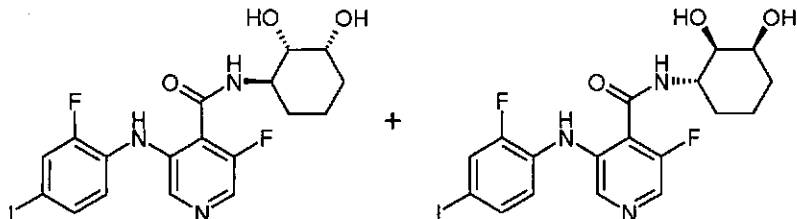
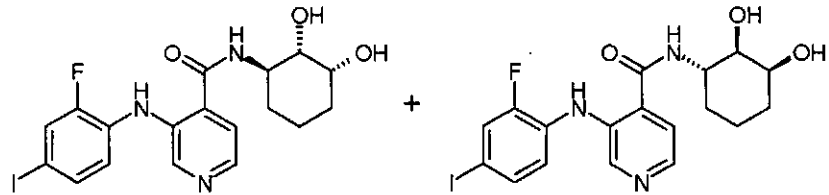
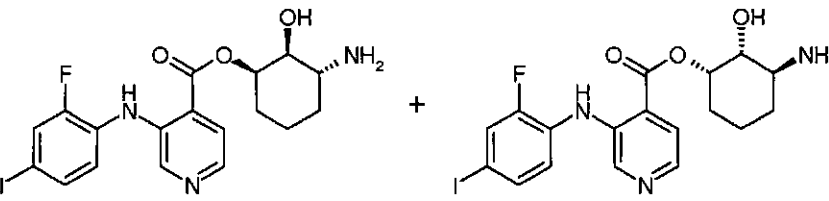
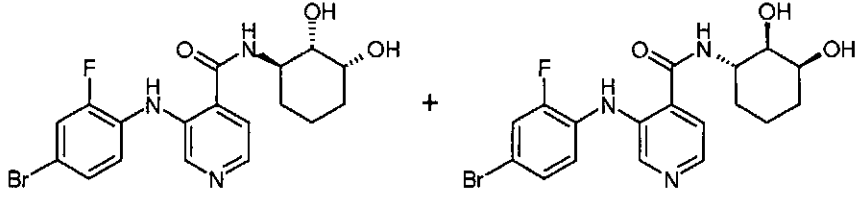


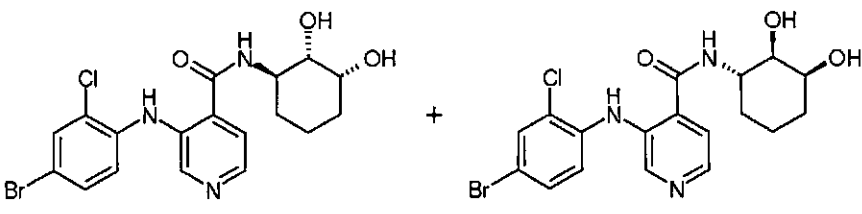
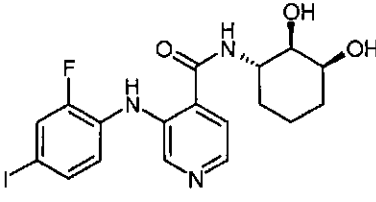
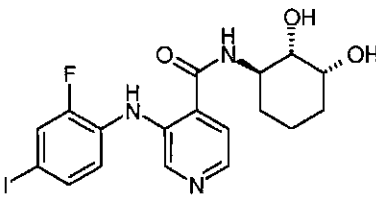
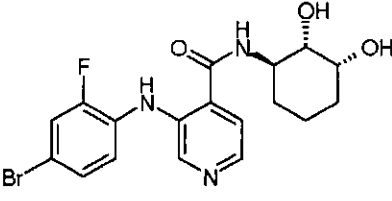
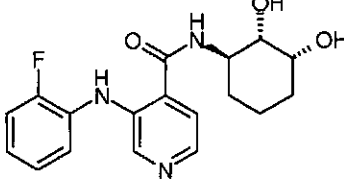
20 in which R¹, R², R³, and R⁴ have the meaning indicated for Formula (I) or its preferred Subformulae IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG or IH.

Especially preferred compounds according to Formula (I) and/or Formula (II) include those of the group consisting of

25

30

(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	

(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	

or their pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrugs.

Where two structures are shown with a "+" sign in between, a 1:1 racemic mixture of the two enantiomers is indicated.

The compounds of the present invention can be in the form of a prodrug compound.

- 5 "Prodrug compound" means a derivative that is converted into a biologically active compound according to the present invention under physiological conditions in the living body, e.g., by oxidation, reduction, hydrolysis or the like, each of which is carried out enzymatically, or without enzyme involvement. Examples of prodrugs are compounds, wherein the amino group in a compound of the present invention is acylated, alkylated or
10 phosphorylated, e.g., eicosanoylamino, alanylamino, pivaloyloxymethylamino or wherein the hydroxyl group is acylated, alkylated, phosphorylated or converted into the borate, e.g. acetyloxy, palmitoyloxy, pivaloyloxy, succinyloxy, fumaryloxy, alanyloxy or wherein the carboxyl group is esterified or amidated, or wherein a sulfhydryl group forms a disulfide bridge with a carrier molecule, e.g. a peptide, that delivers the drug selectively to a target
15 and/or to the cytosol of a cell. These compounds can be produced from compounds of the present invention according to well-known methods. Other examples of prodrugs are compounds, wherein the carboxylate in a compound of the present invention is for example converted into an alkyl-, aryl-, choline-, amino, acyloxymethylester, linolenoyl-ester. Metabolites of compounds of the present invention are also within the scope of the present
20 invention.

- Where tautomerism, e.g., keto-enol tautomerism, of compounds of the present invention or their prodrugs may occur, the individual forms, e.g., the keto or the enol form, are claimed separately and together as mixtures in any ratio. The same applies for stereoisomers, e.g.,
25 enantiomers, cis/trans isomers, conformers and the like.

- If desired, isomers can be separated by methods well known in the art, e.g. by liquid chromatography. The same applies for enantiomers, e.g., by using chiral stationary phases. Additionally, enantiomers may be isolated by converting them into diastereomers, i.e., coupling with an enantiomerically pure auxiliary compound, subsequent separation of the
30 resulting diastereomers and cleavage of the auxiliary residue. Alternatively, any enantiomer of a compound of the present invention may be obtained from stereoselective synthesis using optically pure starting materials

- The compounds of the present invention can be in the form of a pharmaceutically
35 acceptable salt or a solvate. The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts

prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids, including inorganic bases or acids and organic bases or acids. In cases where the compounds of the present invention contain one or more acidic or basic groups, the invention also comprises their corresponding pharmaceutically or toxicologically acceptable salts, in particular their pharmaceutically utilizable salts. Thus, the compounds of the present invention which contain acidic groups can be present in salt form, and can be used according to the invention, for example, as alkali metal salts, alkaline earth metal salts or as ammonium salts. More precise examples of such salts include sodium salts, potassium salts, calcium salts, magnesium salts or salts with ammonia or organic amines such as, for example, ethylamine, ethanolamine, triethanolamine or amino acids. Compounds of the present invention which contain one or more basic groups, i.e. groups which can be protonated, can be present in salt form, and can be used according to the invention in the form of their addition salts with inorganic or organic acids. Examples of suitable acids include hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid, nitric acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, naphthalenedisulfonic acids, oxalic acid, acetic acid, tartaric acid, lactic acid, salicylic acid, benzoic acid, formic acid, propionic acid, pivalic acid, diethylacetic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, malic acid, sulfaminic acid, phenylpropionic acid, gluconic acid, ascorbic acid, isonicotinic acid, citric acid, adipic acid, and other acids known to the person skilled in the art. If the compounds of the present invention simultaneously contain acidic and basic groups in the molecule, the invention also includes, in addition to the salt forms mentioned, inner salts or betaines (zwitterions). The respective salts can be obtained by customary methods which are known to a person skilled in the art, for example by contacting these with an organic or inorganic acid or base in a solvent or dispersant, or by anion exchange or cation exchange with other salts. The present invention also includes all salts of the compounds of the present invention which, owing to low physiological compatibility, are not directly suitable for use in pharmaceuticals but which can be used, for example, as intermediates for chemical reactions or for the preparation of pharmaceutically acceptable salts.

Furthermore, the present invention relates to pharmaceutical compositions comprising a compound of the present invention, or a prodrug compound thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as an active ingredient together with a pharmaceutically acceptable carrier.

"Pharmaceutical composition" means one or more active ingredients, and one or more inert ingredients that make up the carrier, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions of one or more of the ingredients. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

A pharmaceutical composition of the present invention may additionally comprise one or more other compounds as active ingredients, such as one or more additional compounds of the present invention, or a prodrug compound or other MEK inhibitors.

The pharmaceutical compositions include compositions suitable for oral, rectal, topical, parenteral (including subcutaneous, intramuscular, and intravenous), ocular (ophthalmic), pulmonary (nasal or buccal inhalation), or nasal administration, although the most suitable route in any given case will depend on the nature and severity of the conditions being treated and on the nature of the active ingredient. They may be conveniently presented in unit dosage form and prepared by any of the methods well-known in the art of pharmacy.

In one embodiment, said compounds and pharmaceutical composition are for the treatment of cancer such as brain, lung, squamous cell, bladder, gastric, pancreatic, breast, head, neck, renal, kidney, ovarian, prostate, colorectal, oesophageal, testicular, gynecological, thyroid cancer, melanoma, hematologic malignancies such as acute myelogenous leukemia, multiple myeloma, chronic myelogenous leukemia, myeloid cell leukemia, or any other type of solid or liquid tumors. In another embodiment, said pharmaceutical composition is for the treatment of a noncancerous hyperproliferative disorder such as benign hyperplasia of the skin (e.g., psoriasis), restenosis, polycystic kidney disease, or prostate (e.g., benign prostatic hypertrophy (BPH)) and also for the treatment of inflammatory and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, Crohn's disease, asthma, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, multiple sclerosis, lupus erythematosus and others. In another embodiment, said pharmaceutical composition is for the treatment of genetic conditions characterized by upregulation of the MEK/ERK pathway such as the Costello syndrome, Noonan syndrome, cardiofaciocutaneous syndrome and others.

The invention also relates to the use of compounds according to the invention for the preparation of a medicament for the treatment of hyperproliferative diseases related to the

25

hyperactivity of MEK as well as diseases modulated by the MEK cascade in mammals, or disorders mediated by aberrant proliferation, such as cancer and inflammation.

5 The invention also relates to a compound or pharmaceutical composition for the treatment of pancreatitis or kidney disease (including proliferative glomerulonephritis and diabetes induced renal disease) or pain in a mammal which comprises a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 The invention also relates to a compound or pharmaceutical composition for the prevention of blastocyte implantation in a mammal which comprises a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

15 The invention also relates to a compound or pharmaceutical composition for treating a disease related to vasculogenesis or angiogenesis in a mammal which comprises a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 In one embodiment, said compound or pharmaceutical composition is for treating a disease selected from the group consisting of tumor angiogenesis, chronic inflammatory disease such as rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, atherosclerosis, skin diseases such as psoriasis, eczema, and sclerodema, diabetes, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, age-related macular degeneration, hemangioma, glioma, melanoma, Kaposi's
25 sarcoma and ovarian, breast, lung, pancreatic, prostate, colon and epidermoid cancer.

The invention also relates to a use for treating a hyperproliferative disorder in a mammal that comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or
30 hydrate thereof. In one embodiment, said use relates to the treatment of cancer such as brain, lung, squamous cell, bladder, gastric, pancreatic, breast, head, neck, renal, kidney, ovarian, prostate, colorectal, oesophageal, testicular, gynecological or thyroid cancer. In another embodiment, said use relates to the treatment of a non-cancerous hyperproliferative disorders such as benign hyperplasia of the skin (e.g., psoriasis),
35 restenosis, or prostate (e.g., BPH).

The invention also relates to a use for the treatment of a hyperproliferative disorder in a mammal that comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof, in combination with an anti-tumor agent selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, antimetabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, antiangiogenic agents, cell cycle inhibitors, enzyme inhibitors, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, antihormones, angiogenesis inhibitors, and anti-androgens, or immune modulators.

10

The invention also relates to a use for treating pancreatitis or kidney disease or pain in a mammal that comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof. The invention also relates to a use for preventing blastocyte implantation in a mammal that comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof.

15

The invention also relates to a use for treating diseases related to vasculogenesis or angiogenesis in a mammal that comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof. In one embodiment, said method is for treating a disease selected from the group consisting of tumor angiogenesis, chronic inflammatory disease such as rheumatoid arthritis, atherosclerosis, inflammatory bowel disease, skin diseases such as psoriasis, eczema, and scleroderma, diabetes, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, age-related macular degeneration, hemangioma, glioma, melanoma, Kaposi's sarcoma and ovarian, breast, lung, pancreatic, prostate, colon and epidermoid cancer. Patients that can be treated with compounds of the present invention, or pharmaceutically acceptable salts, prodrugs and hydrates of said compounds, according to the methods of this invention include, for example, patients that have been diagnosed as having psoriasis, restenosis, atherosclerosis, BPH, lung cancer, bone cancer, chronic myelomonocytic leukemias, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head and neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, testicular, gynecologic tumors (e.g., uterine sarcomas, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium,

20

25

30

35

27

carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina or carcinoma of the vulva), Hodgkin's disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system (e.g., cancer of the thyroid, parathyroid or adrenal glands), sarcomas of soft tissues, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter (e.g., renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis), or neoplasms of the central nervous system (e.g., primary CNS lymphoma, spinal axis tumors, brain stem gliomas or pituitary adenomas).

- 10 This invention also relates to a compound or pharmaceutical composition for inhibiting abnormal cell growth in a mammal which comprises an amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or prodrug thereof, in combination with an amount of another anti-cancer therapeutic, wherein the amounts of the compound, salt, solvate, or prodrug, and of the chemotherapeutic are together effective in
- 15 inhibiting abnormal cell growth. Many anti-cancer therapeutics are presently known in the art. In one embodiment, the anti-cancer therapeutic is a chemotherapeutic selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, anti-hormones, angiogenesis inhibitors, and anti-androgens.
- 20 In another embodiment the anti-cancer therapeutic is an antibody selected from the group consisting of bevacizumab, CD40-specific antibodies, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, IGF1R-specific antibodies, lintuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab and cetuximab.

- 25 This invention further relates to a method for inhibiting abnormal cell growth in a mammal or treating a hyperproliferative disorder that comprises administering to the mammal an amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or prodrug thereof, in combination with radiation therapy, wherein the amounts of the compound, salt, solvate, or prodrug, is in combination with the radiation therapy
- 30 effective in inhibiting abnormal cell growth or treating the hyperproliferative disorder in the mammal. Techniques for administering radiation therapy are known in the art, and these techniques can be used in the combination therapy described herein. The administration of a compound of the invention in this combination therapy can be determined as described herein. It is believed that the compounds of the present invention can render abnormal cells

more sensitive to treatment with radiation for purposes of killing and/or inhibiting the growth of such cells.

Accordingly, this invention further relates to a method for sensitizing abnormal cells in a mammal to treatment with radiation which comprises administering to the mammal an amount of a compound of the present invention or pharmaceutically acceptable salt or solvate or prodrug thereof, which amount is effective is sensitizing abnormal cells to treatment with radiation. The amount of the compound, salt, or solvate in this method can be determined according to the means for ascertaining effective amounts of such compounds described herein. The invention also relates to a method for inhibiting abnormal cell growth in a mammal that comprises an amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, a prodrug thereof, or an isotopically-labeled derivative thereof, and an amount of one or more substances selected from anti-angiogenesis agents, signal transduction inhibitors, and antiproliferative agents.

In practical use, the compounds of the present invention can be combined as the active ingredient in intimate admixture with a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The carrier may take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration, e.g., oral or parenteral (including intravenous). In preparing the compositions for oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be employed, such as, for example, water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents and the like. In the case of oral liquid preparations, any of the usual pharmaceutical media may be employed, such as, for example, suspensions, elixirs and solutions; or carriers such as starches, sugars, microcrystalline cellulose, diluents, granulating agents, lubricants, binders, disintegrating agents and the like. In the case of oral solid preparations the composition may take forms such as, for example, powders, hard and soft capsules and tablets, with the solid oral preparations being preferred over the liquid preparations.

Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit form in which case solid pharmaceutical carriers are obviously employed. If desired, tablets may be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques. Such compositions and preparations should contain at least 0.1 percent of active compound. The percentage of active compound in these compositions may, of course, be varied and may conveniently be between about 2 percent to about 60 percent of

29

the weight of the unit. The amount of active compound in such therapeutically useful compositions is such that an effective dosage will be obtained. The active compounds can also be administered intranasally as, for example, liquid drops or spray.

5 The tablets, pills, capsules, and the like may also contain a binder such as gum tragacanth, acacia, corn starch or gelatin; excipients such as dicalcium phosphate; a disintegrating agent such as corn starch, potato starch, alginic acid; a lubricant such as magnesium stearate; and a sweetening agent such as sucrose, lactose or saccharin. When a dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid
10 carrier such as a fatty oil.

Various other materials may be present as coatings or to modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets may be coated with shellac, sugar or both. A syrup or elixir may contain, in addition to the active ingredient, sucrose as a sweetening agent,
15 methyl and propylparabens as preservatives, a dye and a flavoring such as cherry or orange flavor.

Compounds of the present invention may also be administered parenterally. Solutions or suspensions of these active compounds can be prepared in water suitably mixed with a
20 surfactant such as hydroxy-propylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols and mixtures thereof in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

25 The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms
30 such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils.

Any suitable route of administration may be employed for providing a mammal, especially a
35 human, with an effective dose of a compound of the present invention. For example, oral,

rectal, topical, parenteral, ocular, pulmonary, nasal, and the like may be employed. Dosage forms include tablets, troches, dispersions, suspensions, solutions, capsules, creams, ointments, aerosols, and the like. Preferably compounds of the present invention are administered orally.

5

The effective dosage of active ingredient employed may vary depending on the particular compound employed, the mode of administration, the condition being treated and the severity of the condition being treated. Such dosage may be ascertained readily by a person skilled in the art.

10

When treating or preventing cancer, inflammation or other proliferative diseases for which compounds of the present invention are indicated, generally satisfactory results are obtained when the compounds of the present invention are administered at a daily dosage of from about 0.01 milligram to about 100 milligram per kilogram of animal body weight, preferably given as a single daily dose. For most large mammals, the total daily dosage is from about 0.1 milligrams to about 1000 milligrams, preferably from about 0.2 milligram to about 50 milligrams. In the case of a 70 kg adult human, the total daily dose will generally be from about 0.2 milligrams to about 200 milligrams. This dosage regimen may be adjusted to provide the optimal therapeutic response.

20

The invention also relates to a set (kit) consisting of separate packs of

- a) an effective amount of a compound according to the invention or a physiologically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, and
- b) an effective amount of a further medicament active ingredient.

25

The set comprises suitable containers, such as boxes, individual bottles, bags or ampoules. The set may, for example, comprise separate ampoules, each containing an effective amount of a compound according to the invention and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and an effective amount of a further medicament active ingredient in dissolved or lyophilised form.

30

Some abbreviations that may appear in this application are as follows:

Abbreviations

Designation	
Ac	Acetyl
ACN	acetonitrile
b	Broad peak
BSA	Bovine serum albumin
CDI	<i>N,N</i> -Carbonyldiimidazole
d	Doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	Dichloromethane
dd	Doublet of doublets
DIPEA	<i>N</i> -Ethyl-diisopropylamine
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DTT	dithiothreitol
EDCI	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
Et	ethyl
h	hour
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	High pressure liquid chromatography
IPA	Isopropyl alcohol
LC/MS	Liquid chromatography coupled to mass spectrometry
LiHMDS	Lithium hexamethyldisilazide
m	multiplet
M	Molecular ion
<i>m</i> CPBA	3-Chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
min	minute
MS	Mass spectrometry
<i>m/z</i>	Mass-to-charge ratio

N	Normal (unit of concentration)
NMO	4-methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PG	Protecting group
PyBOP	Benzotriazole-1-yl-oxy-trispyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
RPMI	Roswell Park Memorial Institute series of media
q	Quartette (or quartet)
R _f	Retention factor
R _t	Retention time
s	Singlet
Tert	Tertiary
TFA	Trifluoroacetic acid
THAB	Tetrahexylammonium bromide
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography
TRIS	tris(hydroxymethyl)aminomethane
TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
UV	ultraviolet
Vis	visible

The compounds of the present invention can be prepared according to the procedures of the following Schemes and Examples, using appropriate materials and are further exemplified by the following specific examples.

Moreover, by utilizing the procedures described herein, in conjunction with ordinary skills in the art, additional compounds of the present invention claimed herein can be readily prepared. The compounds illustrated in the examples are not, however, to be construed as forming the only genus that is considered as the invention. The examples further illustrate details for the preparation of the compounds of the present invention. Those skilled in the art will readily understand that known variations of the conditions and processes of the following preparative procedures can be used to prepare these compounds.

The instant compounds are generally isolated in the form of their pharmaceutically acceptable salts, such as those described above. The amine-free bases corresponding to the isolated salts can be generated by neutralization with a suitable base, such as aqueous

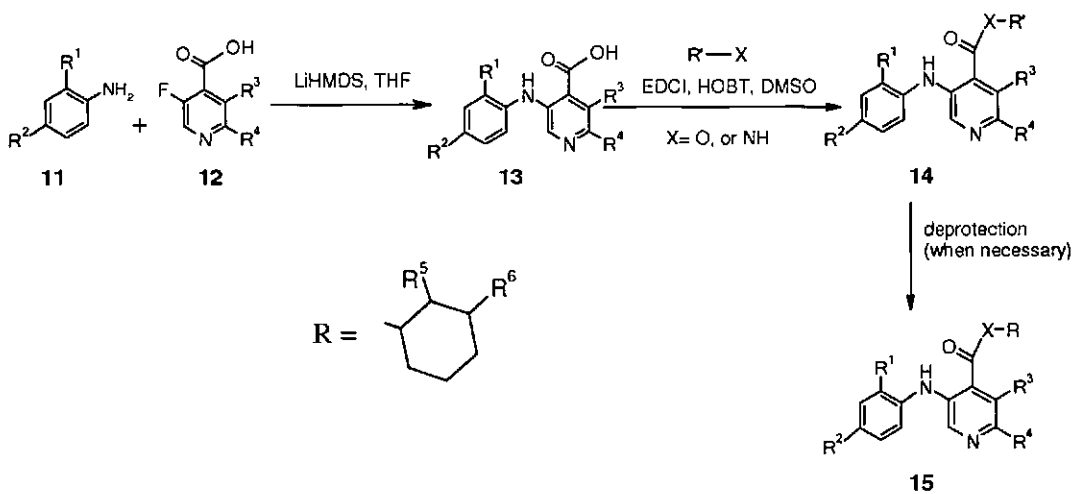
sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide and potassium hydroxide, and extraction of the liberated amine-free base into an organic solvent, followed by evaporation. The amine-free base, isolated in this manner, can be further converted into another pharmaceutically acceptable salt by dissolution in an organic solvent, followed by addition of the appropriate acid and subsequent evaporation, precipitation or crystallization.

An illustration of the preparation of compounds of the present invention is shown in the following schemes. Unless otherwise indicated in the schemes, the variables have the same meaning as described above.

The present invention also relates to processes for manufacturing the compounds of Formulae (I), (II), Subformula IA – IH as well as those disclosed in Table 1, according to the hereinafter described schemes and working examples.

Scheme 1

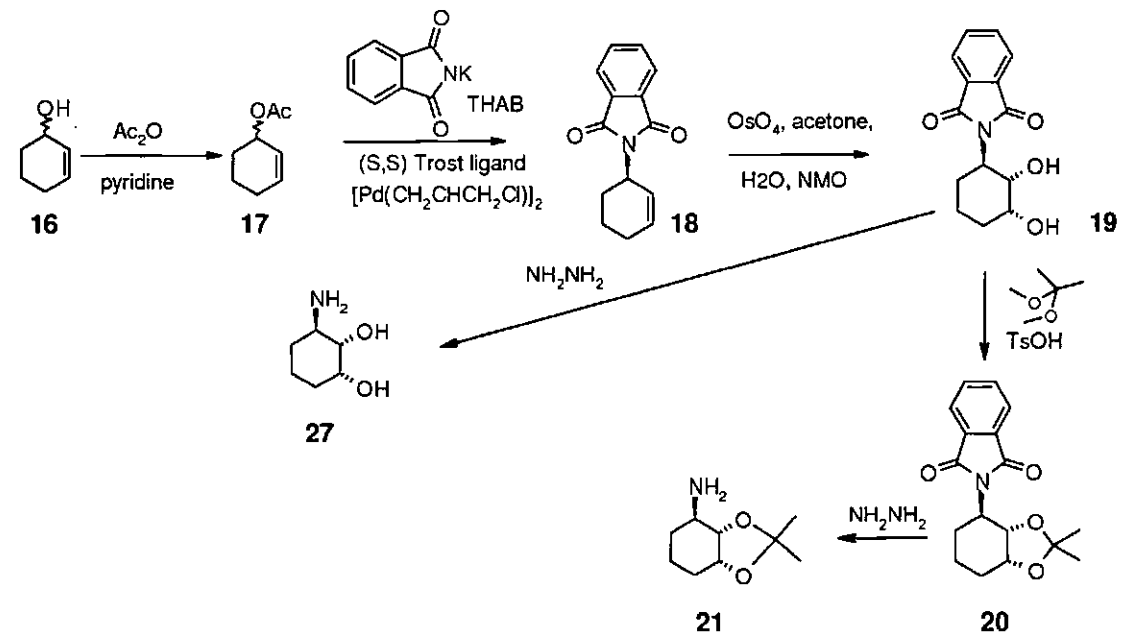
Scheme 1 illustrates the general synthesis route used for the synthesis of all Examples 2.1 - 2.20 according to the Formula (I). The first step is a condensation reaction between a substituted aniline (11) and 3-fluoro-isonicotinic acid, or derivative thereof (12), to afford the respective acid intermediates (13). The acid intermediates were in turn reacted with suitable amines or alcohols to afford amides or esters (14) respectively. In cases when a protecting group, (e.g. an acetonide group, or other) was present, a suitable de-protection step was included at the end to yield compounds (15).



34

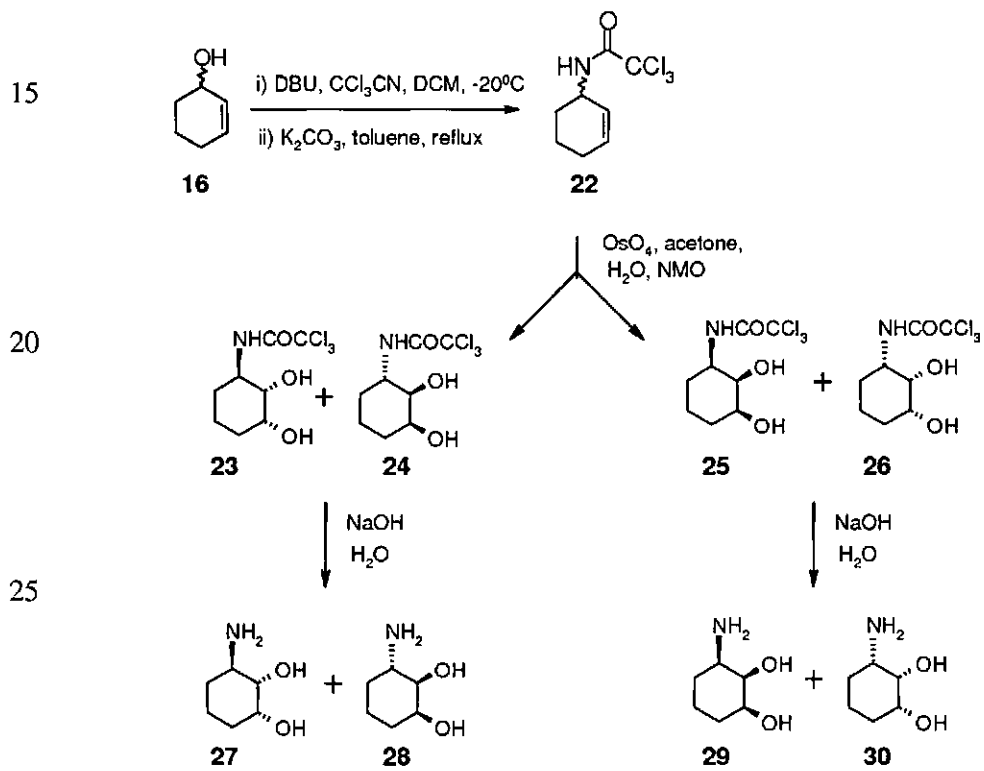
Scheme 2

Scheme 2 illustrates the synthesis of a preferred aminediol intermediate, or the diol-protected analog thereof. The synthesis starts from racemic cyclohex-2-enol (**16**) first with acetylation. The acetyl group of (**17**) is then substituted in a stereospecific manner in a palladium-catalyzed reaction with potassium phthalimide in the presence of Trost ligand (as described by Trost *et al.* in *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4089-4090) to afford compound (**18**). The double bond was then *syn*-dihydroxylated by treatment with osmium tetroxide to give diol (**19**), followed by either direct removal of the phthalimido group (to afford amine **27**), or by first protection of the diol as an acetonide (**20**) and then removal of the phthalimido group to afford amine (**21**).



Scheme 3

In Scheme 3 the synthesis of racemic aminodiols is illustrated. As described in (1) Nishikawa, N; Asai, M; Ohyaabu, N; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 188-192. and (2) Donohoe, J. T.; Blades, K; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Winter, J. J. G.; Helliwell, M.; Newcombe, N. J.; Stemp, G. *J. Org. Chem.* **2002**, 7946-7956, the synthesis starts with the Overman rearrangement of racemic cyclohex-2-enol (**16**) (via a trichloroacetimidate intermediate) to afford trichloroacetamide (**22**) which is then *syn*-dihydroxylated by treatment with osmium tetroxide to give diols **23-26**. The resulting diastereomeric mixture of four aminodiols (**23-26**) is separable by achiral chromatography into two racemic pairs (**23/24** and **25/26**), which then can be deprotected to the corresponding racemic aminodiols (**27/28** and **29/30**).



Examples

The examples presented below are intended to illustrate particular embodiments of the invention, and are not intended to limit the scope of the specification or the claims in any way.

1 Analytics

Analytical LC/MS was performed using the following two methods:

Method A: A Discovery C¹⁸, 5 µm, 3 x 30 mm column was used at a flow rate of 400 µL/min, sample loop 5 µL, mobile phase: (A) water with 0.1% formic acid, mobile phase, (B) methanol with 0.1% formic acid; retention times are given in minutes. Method details: (I) runs on a Quaternary Pump G1311A (Agilent) with UV/Vis diode array detector G1315B (Agilent) and Finnigan LCQ Duo MS detector in ESI + modus with UV-detection at 254 and 280 nm with a gradient of 15-95% (B) in a 3.2 min linear gradient (II) hold for 1.4 min at 95% (B) (III) decrease from 95-15% (B) in a 0.1 min linear gradient (IV) hold for 2.3 min at 15% (B).

Method B: A Waters Symmetry C¹⁸, 3.5 µm, 4.6 x 75 mm column at a flow rate of 1 mL/min, sample loop 10 µL, mobile phase (A) is water with 0.05% TFA, mobile phase (B) is ACN with 0.05% TFA; retention times are given in minutes. Methods details: (I) runs on a Binary Pump G1312A (Agilent) with UV/Vis diode array detector G1315B (Agilent) and Agilent G1956B (SL) MS detector in ESI + mode with UV-detection at 254 and 280 nm with a gradient of 20-85% (B) in a 10 min linear gradient (II) hold for 1 min at 85% (B) (III) decrease from 20-85% (B) in a 0.2 min linear gradient (IV) hold for 3.8 min at 20% (B).

Analytical Chiral HPLC

Analytical chiral HPLC was performed using a ChiralPak AD-H column (250 X 4.6 mm) from Daicel Chemical Industries, Ltd. on an Agilent 1100 Series system. The method used a 5.0 µL injection volume, with a flow rate of 1 mL/min of 100% methanol for 15 min at 25 °C, and UV-detection at 254 and 280 nm.

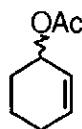
37

Preparative HPLC

Preparative HPLC was performed using either a Waters Atlantis dC₁₈ OBD™ 10 µM (30 X 250 mm) column or a Waters Sunfire Prep C₁₈ OBD 10 µM (30 X 250 mm) column. The columns were used at a flow rate of 60 mL/min on a Waters Prep LC 4000 System equipped with a sample loop (10 mL) and an ISCO UA-6 UV/Vis detector. The mobile phase was drawn from two solvent reservoirs containing (A) water and (B) HPLC-grade acetonitrile. A typical preparative run used a linear gradient (e.g., 0-60 % solvent B over 60 min).

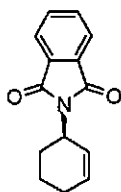
2 Chemical Synthesis

2.1 Cyclohex-2-enyl acetate (17)



To a solution of 2-cyclohexen-1-ol (16) (45.5 mmol, 5.02 mL) in pyridine (0.27 mol, 22 mL) at 0 °C, acetic anhydride was added dropwise and the reaction mixture was stirred at 0 °C for ½ h. The ice bath was removed, and the mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with EtOAc, washed with HCl (1N), saturated NaHCO₃, brine, and concentrated *in vacuo* to give 6 g (94%) of the crude product 17 which was used in the next step without further purification. TLC with 20% EtOAc/Hexane, stained with 5% H₂SO₄/EtOH, R_f for (16) : 0.4, R_f for (17): 0.8.

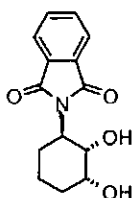
2.2 2-[(1R)-cyclohex-2-en-1-yl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (18)



To a mixture of potassium phthalimide (160 mmol, 29.6 g), *N,N*-(1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diylbis[2-(diphenylphosphino)benzamide] (Trost ligand) (6 mmol, 4.14 g), [Pd(*p*-allyl)Cl]₂ (2 mmol, 0.73 g) and tetrahexylammonium bromide (216 mmol, 94 g) in anhydrous DCM (40 mL) under N₂, 2-cyclohexen-1-yl acetate (17) (13 g crude) in 40 mL of anhydrous DCM was

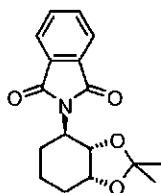
added. The mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction was then quenched with water (250 mL) and extracted with DCM (3 × 250 mL). The organics were combined and washed with brine (400 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated to give the crude product as yellow oil. Recrystallization from MeOH gave 9.024 g of product (purity: 100% by HPLC, 50% yield). The mother liquor was purified by flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes) to give 8.8 g of **18** (purity 86% by HPLC, 48% yield). NMR and MS data match published paper: Trost, B. M.; Bunt, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 4089-4090.

2.3 2-[(1R,2S,3R)-2,3-dihydroxycyclohexyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (**19**)



To a suspension of 2-[(1R)-cyclohex-2-en-1-yl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (**18**) (19.9 mmol, 4.53 g) and 4-methylmorpholine-*N*-oxide (60 mmol, 7.01 g) in acetone/water (4:1, 62.5 mL), osmium tetroxide (0.2 mmol, 50 mg) was added. The reaction was stirred for 4 h. The mixture was concentrated and saturated sodium sulfite (40 mL) was added. It was then promptly extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄ and concentrated to give the crude product as a white solid (4.94 g, 95% yield). Chiral HPLC [8.53 min]. Analytical data matched published data (Donohoe, J. T.; et al., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7946-7956)

2.4 2-[(3aS,4R,7aR)-2,2-dimethylhexahydro-1,3-benzodioxol-4-yl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (**20**)

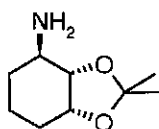


To a solution of 2-[(1R,2S,3R)-2,3-dihydroxycyclohexyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (**19**) (50.0 g, 191.4 mmol) and 2, 2-methoxypropane (500 mL, 4.07 mol) in acetone (500 mL), a

39

catalytic amount of p-toluenesulfonic acid was added and the resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction was quenched with saturated Na₂CO₃ solution to adjust the pH to 10 and the solvent was removed. Water (750 mL) was added to the residue and extracted with ethyl acetate (2×750, 500 mL). The organics were combined, dried over Na₂SO₄ and concentrated to give the desired product as a white solid (55.8 g, 96.8% yield). LC/MS [Method B: rt: 6.16 min; m/z: 302 (M+1)].

2.5 (3aS, 4R, 7aR)-2,2-dimethylhexahydro-1,3-benzodioxol-4-amine (21)



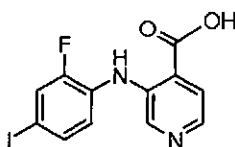
10

The mixture of 2-[(3aS, 4R, 7aR)-2,2-dimethylhexahydro-1,3-benzodioxol-4-yl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (**20**) (191.4 mmol, 50.00 g), hydrazine (308.4 mmol, 15.0 mL) in ethanol (500 mL) was refluxed for 4 h. The reaction was monitored by HPLC. HPLC analysis showed the reaction did not go to completion (86% conversion). Additional 3 mL of hydrazine was added to the reaction mixture and refluxed for 2 h. The reaction was cooled to 0 °C and filtered. The filter cake was washed with IPA and dried to afford the desired product **21** (9.52 g, 21% yield, purity in weight: 84% based on NMR). The filtrate was concentrated and the residue was taken up in IPA (about 200 mL). The by-product crystallized and was filtered out, and the filtrate was stripped of volatiles and dried to afford a second crop of the desired product **21** (28.46 g, 64% yield). TLC (80% MeOH/EtOAc with 1 drop of acetic acid, stained by ninhydrin dip).

20

2.6 3-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]isonicotinic acid

25

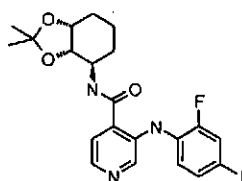


30

A mixture of 2-fluoro-4-iodo-phenylamine (20.0 g, 84.38 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (80 mL) was cooled to – 65 °C under an inert atmosphere, prior to slow addition of 1.0 M lithium bis(trimethylsilyl)amide (255 mL, 255 mmol) at a rate that

maintained the internal temperature below – 55 °C. After final addition, the thick slurry was stirred for 30 minutes and then treated with 3-fluoro-isonicotinic acid (8.0 g, 56.69 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 4 days and then poured into aqueous 2.0 *N* sodium hydroxide (1000 mL) and ethyl acetate (250 mL). The layers were separated and the organics were again extracted with aqueous sodium hydroxide (2 x 1000 mL). The pH of the combined aqueous fractions was adjusted to 2 with concentrated hydrochloric acid, which effected precipitation of a solid. The material was filtered, washed with water (300 mL) and dried under high vacuum at 40 °C for 18 h to afford the product (19.05 g, 53.19 mmol, 94%) as a yellow solid.

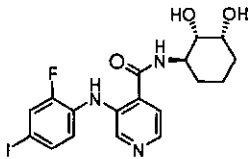
2.7 N-[(3a*S*,4*R*,7a*R*)-2,2-dimethylhexahydro-1,3-benzodioxol-4-yl]-3-[(2-fluoro-4-iodophenyl) amino]isonicotinamide (31)



A suspension of 3-[(2-fluoro-4-iodophenyl) amino] isonicotinic acid (10.46 g, 29.2 mmol), (3a*S*,4*R*,7a*R*)-2,2-dimethylhexahydro-1,3-benzodioxol-4-amine (21) (5.00 g, 29.2 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (4.41 g, 29.2 mmol) and EDCI (5.6 g, 29.2 mmol) in DMF (100 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with water (150 mL) and extracted with ethyl acetate (150 mL). Emulsion was formed and collected, filtered and the filtrate was combined to the organic layer. The organic layer was washed with saturated NaHCO₃ solution (150 mL) and water (2x150 mL), brine and dried over Na₂SO₄ and concentrated to give brown foam. The crude was purified by crystallization from IPA. The mother liquor was concentrated and purified by flash chromatography to afford the desired product (12 g. 80% yield). LC/MS [Method A: rt:7.35 min; m/z: 512 (M+1)].

41

2.8 *N*-[(1*R*,2*S*,3*R*)-2,3-dihydroxycyclohexyl]-3-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]isonicotinamide (8)

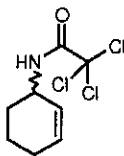


5

17.62 mL of 2 M HCl in diethyl ether was added to a brown solution of *N*-[(3*aR*,4*S*,7*aS*)-2,2-dimethylhexahydro-1,3-benzodioxol-4-yl]-3-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]isonicotinamide (31) (6.65 mmol, 3.15 g) in MeOH (64 mL) and the resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. The reaction mixture was concentrated to about 30 mL and a yellow solid was formed, filtered to give the product as hydrochloride salt. 10 mL of MeOH was added to the salt and ammonium hydroxide was added until pH 10. White solid was formed and solid (1.83 g, 58% yield) was collected by filtration and washed with water. The filtrate was concentrated and second crop was obtained as white solid (0.56 g, 18% yield). LC/MS [Method B: rt: 5.83 min; m/z: 472 (M+1)]. Chiral HPLC [7.06 min].

15

2.9 2,2,2-Trichloro-*N*-cyclohex-2-en-1-ylacetamide (22)

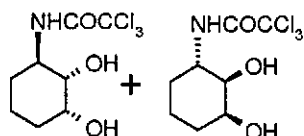


To a solution of 2-cyclohexen-1-ol (16) (18 g, 0.183 mol) in dry dichloromethane (275 ml) DBU (41.88 g, 0.275 mol) was added and the mixture was cooled to -20 °C. To this solution, trichloroacetonitrile (47.66 g, 0.330 mol) was added dropwise. The reaction was stirred for 3 h at -20 °C and quenched with aqueous ammonium chloride solution. The organic phase was separated and dried over potassium carbonate. The solvent was removed under vacuum to yield the intermediate cyclohex-2-en-1-yl 2,2,2-trichloroethanimidoate. This was dissolved in toluene (100 ml) and treated with potassium carbonate (30 g). The mixture was refluxed for 12 h. After cooling the mixture was filtered through Celite and the filtrate was evaporated to afford 9 g (20 %) of (22) as a solid. LC/MS: Mass found (m/z, MS, 242.9) Method: A- 0.1% HCOOH, B- ACN (70%), Flow- 0.8ml/min Column: GENESIS C18 50X4.6mm 3U, Rt (min): 1.645: ¹H NMR (CDCl₃,

30

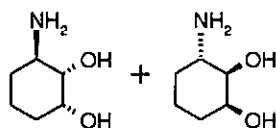
400MHz) δ 1.64-1.74 (3H, m), 1.96-2.12 (3H, m), 4.46-4.47 (1H, m), 5.64-5.67 (1H, m), 5.97-5.6.01 (1H, m), 6.59 (1H, bs).

2.10 2,2,2-trichloro-*N*[(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-2,3-dihydroxycyclohexyl]acetamide (racemic mixture of 23 & 24)



To a solution of 2,2,2-trichloro-*N*-cyclohex-2-en-1-ylacetamide (**22**) (4.5 g, 0.0182 mol) and *N*-methyl morpholine -*N*-oxide (7.5 g, 0.055 mol) in acetone (100 ml) was added water (25 ml) followed by a catalytic amount of osmium tetroxide (0.1 g, solid). The reaction mixture was stirred at room temperature for 14 h and quenched with saturated solution of sodium sulfite (20 ml). The mixture was stirred for an additional 20 min and then the solvent was removed under vacuum and the residue was purified by chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (3/7) as eluent to afford 3.3 g (60 %) of the racemic diol as a solid. LC/MS: Mass found (*m/z*, -MS, 275.8), Method: A- 0.1 % HCOOH, B- ACN (70 %), Flow-0.8 ml/min; Column: GENESIS C18 50X4.6mm 3U; Rt (min): 0.695: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.31-1.70 (6H, m), 3.87-3.92 (2H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 7.68 (1H, bs).

2.11 (1*RS*,2*SR*,3*RS*)-3-aminocyclohexane-1,2-diol.HCl (racemic mixture of 27 & 28)

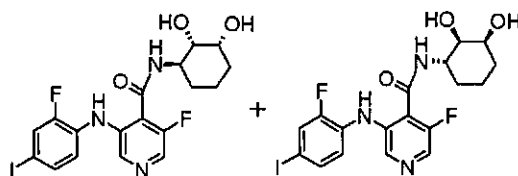


A mixture of 2,2,2-trichloro-*N*[(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-2,3-dihydroxycyclohexyl]acetamide (**23** & **24**) (2.3 g) and 5M aqueous HCl (30 ml) was refluxed for 10 h and evaporated under reduced pressure to afford 1.2 g (86 %) of the title compound as viscous liquid. MS: Mass (*m/z*, MS, 131.9), HPLC > 98 % Method: A-Water, B- ACN: Flow – 0.8 ml/min. Column: C18 XDB, 250X4.6mm, SC\276. Rt (min), 2.715: ^1H NMR (CD_3OD 400 MHz) δ 1.43-1.91 (6H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 3.31-3.42 (1H, m), 3.84 (1H, m).

4/3

2.12 N-[(1SR,2RS,3SR)-2,3-dihydroxycyclohexyl]-3-fluoro-5-[(2-fluoro-4-iodophenyl)isonicotinamide (2)

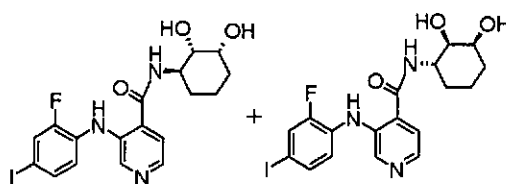
5



3-Fluoro-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid (119 mg, 0.32 mmol) and 1,1'-carbonylbis(1H-imidazole) (67 mg, 0.41 mmol) were suspended in DMSO (2 ml). The mixture was allowed to stir overnight (12 hr) at room temperature. 3-aminocyclohexane-1,2-diol (racemic **27/28**) (40 mg, 0.31 mmol,) and triethylamine (0.07 ml, 0.49 mmol) were then added. The mixture was stirred for another 6 h at room temperature. Upon completion of the reaction, the reaction mixture was treated with aqueous sodium hydroxide (1 mL, 1.0 M) and stirred at rt for 4 h. The solution was neutralized to pH 7 with conc. HCl. The mixture was then rotavapped to removed most of the water. The resulting mixture was purified by preparative HPLC to afford the product (**2**). LC/MS [Method A: rt: 4.89 min; m/z: 490 (M+1)].

2.13 N-[(1SR,2RS,3SR)-2,3-dihydroxycyclohexyl]-3-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]isonicotinamide (3)

20



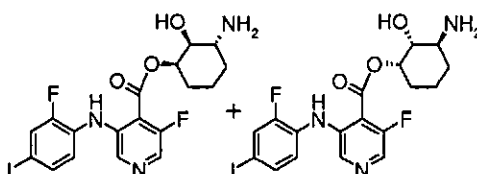
3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid (300 mg, 0.84 mmol.) and 1,1'-carbonylbis(1H-imidazole) (177 mg, 1.1 mmol) were suspended in DMSO (4 ml). The mixture was allowed to stir overnight (12 hr) at room temperature. 3-aminocyclohexane-1,2-diol (racemic **27/28**) (110 mg, 0.84 mmol,) was then added. The mixture was stirred for another 12 h at room temperature. The mixture was separated by preparative HPLC to

44

afford two products, racemic amide (3) and racemic esters (4). LC/MS [Method A: rt: 6.01 min; m/z: 472 (M+1)]. Chiral HPLC [7.10 min, 13.12 min].

5

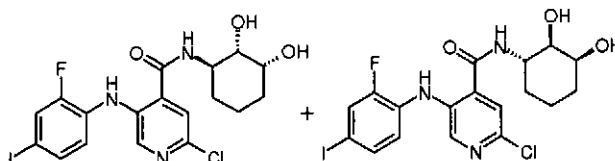
2.14 3-Fluoro-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid (1RS,2SR,3RS)-3-amino-2-hydroxy-cyclohexyl ester (4)



10

Please see Example 2.13. LC/MS [Method A: rt: 4.53min; m/z: 472 (M+1)].

2.15 2-Chloro-N-((1RS,2SR,3RS)-2,3-dihydroxy-cyclohexyl)-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-sonicotinamide (1)



15

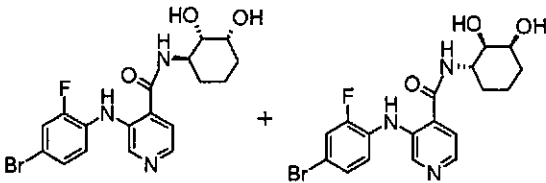
20

2-Chloro-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid (75 mg, 0.19 mmol.) and 1,1'-carbonylbis(1H-imidazole) (40 mg, 0.25 mmol) were suspended in DMSO (2.5 ml). The mixture was allowed to stir over night (12 h) at room temperature. 3-aminocyclohexane-1,2-diol (racemic 27/28) (32 mg, 0.19 mmol.) and triethylamine (0.05 ml, 0.38 mmol) were then added. The mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was purified by preparative HPLC to afford the product LC/MS [Method B: rt: 5.359 min; m/z: 506 (M+1)].

25

45

2.16 3-(4-Bromo-2-fluoro-phenylamino)-N-((1R,2SR,3RS)-2,3-dihydroxy-cyclohexyl)-isonicotinamide (5)

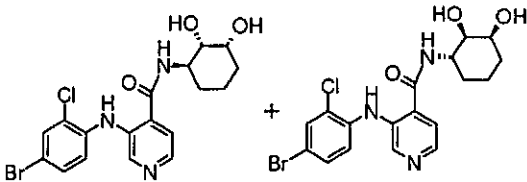


5

Prepared by the general procedure for (1), LC/MS [Method B: rt: 5.602 min; m/z: 425 (M+1)].

2.17 3-(4-Bromo-2-chloro-phenylamino)-N-((1R,2SR,3RS)-2,3-dihydroxy-cyclohexyl)-isonicotinamide (6)

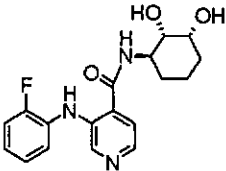
10



Prepared by the general procedure for (1), LC/MS [Method B: rt: 6.163 min; m/z: 441 (M+1)].

15

2.18 N-((1R,2S,3R)-2,3-Dihydroxy-cyclohexyl)-3-(2-fluoro-phenylamino)-isonicotinamide (10)



20

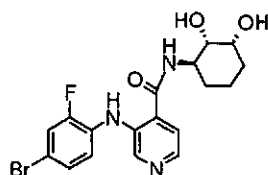
A sealed tube was charged with (N-[(1R,2S,3R)-2,3-dihydroxycyclohexyl]-3-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]isonicotinamide) (8) (42 mg, 0.09 mmol), Sodium borohydride (34 mg, 0.89 mmol), palladium dichloride (7.9 mg, 0.04 mmol), sodium hydroxide (17.8 mg, 0.45 mmol), THF-Water (1:1, 3 ml). The mixture was stirred at room temperature for 2 days. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated. The resulting residue was subjected

25

46

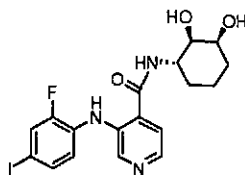
to flash chromatography to obtain the product. LC/MS [Method A: rt: 0.43 min; m/z: 346 (M+1)].

2.19 3-(4-bromo-2-fluorophenylamino)-N-((1R,2S,3R)-2,3-dihydroxycyclohexyl)isonicotinamide (9)



Prepared by the general procedure for (1) except, instead of a racemic mixture of diols, chirally pure 3-aminocyclohexane-1,2-diol (27) was used. LC/MS [Method B: rt: 5.19 min; m/z: 426.1 (M+1)].

2.20 N-((1S,2R,3S)-2,3-dihydroxycyclohexyl)-3-(2-fluoro-4-iodophenylamino)isonicotinamide (7)



Prepared by the general procedure for (1) except, instead of a racemic mixture of diols, chirally pure 3-aminocyclohexane-1,2-diol (28) was used. LC/MS [Method A: rt: 4.54 min; m/z: 472.3 (M+1)].

3. Biological Activity

3.1 MEK-1 enzyme assay (LANCE-HTRF)

The activity of the compounds of the present invention may be determined by the following procedure: Inhibition of human MEK1 kinase activity was monitored with a homogenous, fluorescence based assay. The assay uses time resolved fluorescence resonance energy transfer to probe for phosphorylation of ERK1 by MEK1. The assay is carried out in low volume 96 well microtiterplates. In a total volume of 15 μ l, compounds are incubated with 100nM MEK1, 15 μ M ATP, 300nM ERK2 employing a buffer containing 20mM TRIS/HCl,

47

10 mM MgCl₂, 100 μM NaVO₄, 1 mM DTT, and 0.005% Tween 20 (pH 7.4). After two hours, 5 nM Europium-anti-PY20 (Perkin Elmer) and 50nM Anti-GST-Allophycocyanin (CisBio) in buffer containing 50mM EDTA and 0,05% BSA are added and the reaction incubated for one hour in the dark. Time-resolved fluorescence is measured using a LJL-Analyst (Molecular Devices) with an excitation wavelength of 340 nm and an emission wavelength of 665 nm. The final concentration of DMSO is 2 %. To assess the inhibitory potential of the compounds, IC50-values were determined, as shown in Table 1.

3.2 Tumor cell proliferation assays (ATP Lite)

Murine colon C26, human melanoma A375 and human pancreatic MiaPaCa-2 cells were plated in 96 well Corning white plates (1500 cells/well for C26, and 2000 cells/well for A375, and MiaPaCa-2) and cultured overnight at 37°C in 5% CO₂. Inhibitors were serially diluted in 100 % DMSO and subsequently added to cells to reach a final concentration of 0.25% DMSO. The cells were incubated for 4 days in the presence of test compounds in cell growth media (DMEM with 10% fetal bovine serum, 2mM glutamine for C26, and MiaPaCa-2, and RPMI with 10% fetal bovine serum, 2mM glutamine for A375). Cell proliferation was quantitated using the ATP lite cell proliferation kit (Packard). Inhibition of cell proliferation is shown in Table 1. Columns 2-5 show the concentration of compounds required to induce 50% cell death (IC50 in μM) of human endometriotic cells.

Table 1

Compound	MEK1 (IC50, μM)	C26 (IC50, μM)	A375 (IC50, μM)	MIAPACA (IC50, μM)
(1)	0.0345	0.002	0.002	0.002
(2)	0.074	0.005	0.001	0.0045
(3)	0.0948	0.016	0.0014	0.0073
(4)	0.16	0.02	0.0855	0.049
(5)	0.098	0.073	0.0075	0.0425
(6)	0.038	0.113	0.0168	0.0753
(7)	2.67	5.4	0.274	2.12
(8)	0.133	0.0047	0.0016	0.0027
(9)	not tested	not tested	not tested	not tested
(10)	0.189	0.15	0.0215	0.074

48

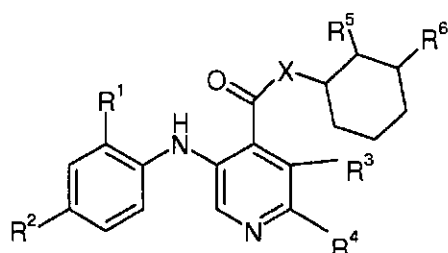
3.3 In vivo efficacy studies (mouse xenograft models)

- 5 Male nude (*nu/nu*) mice were injected subcutaneously above the right foreleg with certain number of cells of human tumor cell lines such as Colo-205, A375 or MiaPaCa2. Tumors were measured with calipers one week after cells were implanted. Tumor length (*l*) and width (*w*) were measured and tumor volume was calculated with the equation $l \cdot w^2 / 2$. Animals were sorted into groups so that each group had a mean tumor volume of 150-200 mm³ and treatments with
- 10 compounds were started (designated as Day 0). Tumor volume and body weight were measured for each animal on Days 0, 4, 6, 8, 10, 12 and 14. Tumor volume and percent body weight were analyzed via Two-Way Repeated Measures Analysis of Variance (RM-ANOVA) followed by Fisher's post-hoc multiple pair-wise comparisons of treatment group means. Compounds in this embodiment were efficacious in these tumor models and resulted in dose-
- 15 dependent tumor growth inhibition, including tumor regression or tumor. For example compound (9) produced 98.5 % tumor growth inhibition in the Colo-205 xenograft model when administered daily at dose 1.5 mg/kg by the oral route. Compound (8), in the same model, produced 100.69 % tumor growth inhibition (TGI) when given at 50 µg / kg * day by the oral route, and 115.33 % tumor growth inhibition when given at 150 µg / kg / day. In the MiaPaCa2
- 20 model, compound (8) gave 100.97 % TGI at 33 µg / kg / day, and 110.74 % TGI at 50 µg / kg / day.

49

Claims

1. A compound of Formula (I)



5 and pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrugs thereof,
wherein:

X is NH or O,

R¹ is hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, SH or Hal,

R² is hydrogen, methoxy, ethoxy, acetylene, cyano, SH or Hal,

10 R³, R⁴ are independently selected from hydrogen, SH or Hal,

R⁵, R⁶ are independently selected from OH, SH or NH₂ and

Hal is F, Cl, Br or I.

2. The compound according to Claim 1, in which the radicals not designated in greater
15 detail have the meaning indicated for the Formula (I) according to Claim 1, but in which

in Subformula IA

X is NH,

R¹ is Hal, methyl or ethyl,

20 R² is hydrogen, Hal, methoxy or acetylene,

R³ is hydrogen or Hal,

R⁴ is hydrogen or Hal,

R⁵, R⁶ are OH,

Hal is F, Cl, Br or I,

25

in Subformula IB

X is NH,

R¹ is Hal,

R² is hydrogen or Hal,

30 R³ is hydrogen or Hal,

R⁴ is hydrogen or Hal,

R^5, R^6 are OH,

Hal is F, Cl, Br or I,

in Subformula IC

5 X is NH,

R^1 is F, Cl, methyl or ethyl,

R^2 is hydrogen, I, Br, methoxy or acetylene,

R^3 is hydrogen or Hal,

R^4 is hydrogen or Hal,

10 R^5, R^6 are OH,

Hal is F, Cl, Br or I,

in Subformula ID

X is NH,

15 R^1 is F, Cl, methyl or ethyl,

R^2 is hydrogen, I, Br, methoxy or acetylene,

R^3 is hydrogen or F,

R^4 is hydrogen or Cl

R^5, R^6 are OH,

20

in Subformula IE

X is NH,

R^1 is F or Cl,

R^2 is I or Br,

25 R^3 is hydrogen or F,

R^4 is hydrogen or Cl

R^5, R^6 are OH,

in Subformula IF

30 X is NH,

R^1 is F or Cl,

R^2 is I or Br,

R^3 is hydrogen or F,

R^4 is hydrogen or Cl,

35 R^5, R^6 are OH,

51

in Subformula IG

X is NH,

R¹ is F or Cl,

5 R² is I or Br,

R³ is hydrogen,

R⁴ is hydrogen,

R⁵, R⁶ are OH,

10 and in Subformula IH

X is NH,

R¹ is F,

R² is I,

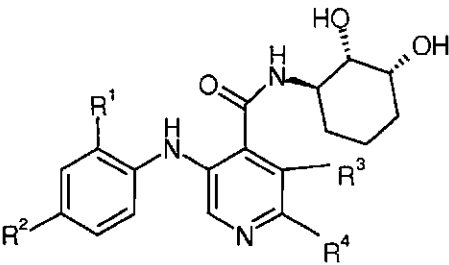
R³ is hydrogen or F,

15 R⁴ is hydrogen or Cl,

R⁵, R⁶ are OH.

and pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrugs thereof.

20 3. The compound according to Claim 1 or 2 which conforms to Formula (II)



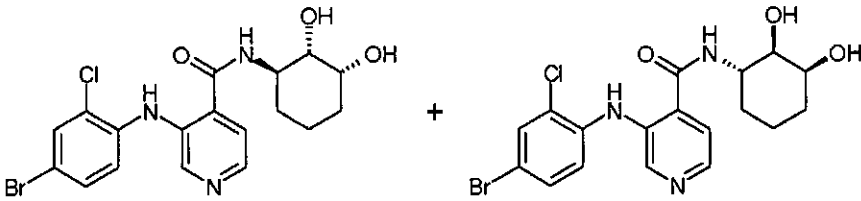
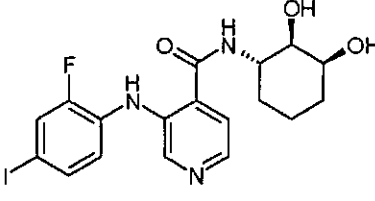
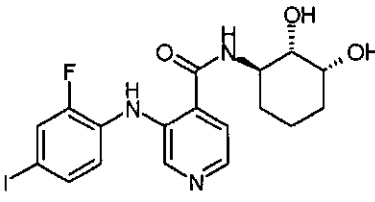
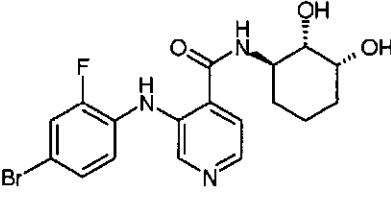
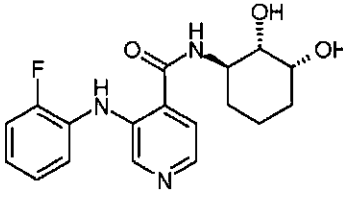
and pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrugs thereof,

wherein R¹, R², R³, and R⁴ have the meaning indicated for Formula (I) or its Subformulae IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG or IH.

25

4. The compound according to Claim 1, wherein the compound is selected from the group consisting of:

(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	

(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	

and pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrugs thereof.

54

5. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, as active ingredient, together with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 5 6. A compound of any of claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, for use as a medicament.
7. A compound of any of claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, for treating hyperproliferative diseases related to the hyperactivity of MEK
10 as well as diseases modulated by the MEK cascade in mammals.
8. The compound of claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, wherein the disease is selected from the group consisting of cancer, inflammation, pancreatitis or kidney disease, pain, benign hyperplasia of the skin, restenosis, prostate,
15 diseases related to vasculogenesis or angiogenesis, tumor angiogenesis, skin diseases selected from psoriasis, eczema, and sclerodema, diabetes, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, age-related macular degeneration, hemangioma, glioma, melanoma and Kaposi's sarcoma.
- 20 9. Use of a compound of any of claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, for the preparation of a medicament for the treatment of hyperproliferative diseases related to the hyperactivity of MEK as well as diseases modulated by the MEK cascade in mammals.
- 25 10. Use according to claim 9 wherein the disease is selected from the group consisting of cancer, inflammation, pancreatitis or kidney disease, pain, benign hyperplasia of the skin, restenosis, prostate, diseases related to vasculogenesis or angiogenesis, tumor angiogenesis, skin diseases selected from psoriasis, eczema, and sclerodema, diabetes, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, age-related macular degeneration,
30 hemangioma, glioma, melanoma and Kaposi's sarcoma.
11. A method for treating hyperproliferative diseases related to the hyperactivity of MEK as well as diseases modulated by the MEK cascade in mammals, comprising administering to a subject a compound of any of claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate
35 or prodrug thereof.

SS

12. The method of claim 11, wherein the disease is selected from the group consisting of cancer, inflammation, pancreatitis or kidney disease, pain, benign hyperplasia of the skin, restenosis, prostate, diseases related to vasculogenesis or angiogenesis, tumor
- 5 angiogenesis, skin diseases selected from psoriasis, eczema, and sclerodema, diabetes, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, age-related macular degeneration, hemangioma, glioma, melanoma and Kaposi's sarcoma.
13. Set (kit) consisting of separate packs of
- 10 a) an effective amount of a compound according to one or more of Claims 1 to 4 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, and
- b) an effective amount of a further medicament active ingredient.

COMPUESTOS NOVEDOSOS DE FENILAMINO-ISONICOTINAMIDA

Campo de la invención

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

Breve descripción de la técnica relacionada

La vía de Ras/Raf/MEK/ERK es una vía central de transducción de señales, la cual transmite señales de múltiples receptores de la superficie celular a factores de transcripción en el núcleo los cuales regulan la expresión de genes. Esta vía es referida frecuentemente como la vía de MAP cinasa ya que MAPK significa proteína cinasa activada por mitógenos lo que indica que esta vía puede ser estimulada por mitógenos, citocinas y factores de crecimiento (Steelman y colaboradores, *Leukemia* 2004, 18, 189-218). Dependiendo del estímulo y el tipo de célula, esta vía puede transmitir señales, lo cual da por resultado la prevención o inducción de apoptosis o progresión del ciclo celular. Se ha mostrado que la vía de Ras/Raf/MEK/ERK juega papeles importantes en la proliferación celular y la prevención de la apoptosis. La activación aberrante de esta vía se observa comúnmente en células transformadas malignamente. La amplificación de los proto-oncogenes *ras* y la activación de mutaciones que conducen a la expresión de proteínas Ras constitutivamente

57

activas se observan en aproximadamente 30% de todos los cánceres humanos (Stirewalt y colaboradores, Blood 2001, 97, 3589-95). Las formas oncogénicas, mutadas de Ras se encuentran en 50% del cáncer de colon y >90% del cáncer pancreático así como también muchos otros tipos de cánceres (Kohl y colaboradores, Science 1993, 260, 1834-1837). Los efectos de Ras sobre la proliferación y tumorigénesis han sido documentados en líneas de células inmortales (McCubrey y colaboradores, Int J Oncol 1995, 7, 2953-10). Las mutaciones bRaf han sido identificadas en más de 60% de melanomas malignos (Davies, H y colaboradores, Nature 2002, 417, 949-954). Dado el alto nivel de mutaciones que han sido detectadas en Ras, esta vía ha sido considerada siempre un objetivo clave para la intervención terapéutica (Chang y colaboradores, Leukemia 2003, 17, 1263-93).

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

proliferación y, en algunos casos, la diferenciación (Lewis y colaboradores, Adv. Cancer Res, 1998, 74, 49-139).

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

MEK1 es una proteína de 393 aminoácidos con un peso molecular de 44 kDa (Crews y colaboradores, Science 1992, 258, 478-80). MEK1 es expresada modestamente en el desarrollo embrionario y está elevada en el tejido adulto con los niveles más altos detectados en el tejido cerebral. MEK1 requiere la fosforilación de S218 y S222 para la activación y la sustitución de estos residuos por ya sea ácido aspártico (D) o ácido glutámico (E) condujo a un incremento en la actividad y formación de focos en células NIH3T3 (Huang y colaboradores, Mol Biol Cell, 1995, 6, 237-45). La actividad constitutiva de MEK1 en un cultivo de células primarias promueve la senescencia e induce p53 y p16^{INK4a} y lo opuesto se observó en células inmortalizadas o células que carecían ya sea de p53 o p16^{INK4a} (Lin y colaboradores, Genes Dev, 1998, 12, 3008-3019). La actividad constitutiva de MEK1 inhibe la transcripción de NF-κB al regular negativamente la actividad de p38 MAPK (Carter y colaboradores, J Biol Chem 2000, 275, 27858-64). Los substratos fisiológicos principales

de MEK son los miembros de la familia ERK (cinasa regulada por señales extracelulares) o MAPK (proteína cinasa activada por mitógenos) de proteínas. La expresión aberrante de MEK1 ha sido detectada en muchos tipos diferentes de cánceres y
5 las formas mutadas de MEK1 transformarán fibroblastos, células hematopoyéticas y otros tipos de células.

La activación constitutiva de MEK1 da por resultado la transformación celular. Por lo tanto, MEK1 representa un objetivo probable para la intervención farmacológica en
10 enfermedades proliferativas e inflamatorias (Lee y colaboradores, Nature 1994, 372, 739-746; Dudley y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A. 1995, 92, 7686-7689).

Se han desarrollado inhibidores útiles de MEK que muestran un beneficio terapéutico potencial en varios estudios. Por ejemplo, se ha mostrado que los inhibidores de MEK de moléculas pequeñas inhiben el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos en ratones lampiños (Yeh, T. y colaboradores, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, Abs 3889 y Lee, P. y colaboradores, Proceedings of the American Association of Cancer Research
15 2004, 45, Abs 3890). Los inhibidores de MEK también introdujeron pruebas clínicas, es decir ARRY142886 (Wallace, E. y colaboradores, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, Abs 3891; Adjei, A. A. y
20 colaboradores, Journal of Clinical Oncology 2008, 26, 2139-2146; Shannon, A. M. y colaboradores, Molecular Cancer Therapeutics 2007, 6, 3414S-3415S Parte 2), PD-0325901 (Swanton C, Johnston S IDDB MEETING REPORT 2003, Febrero 13-1; Haura, E. B. y colaboradores, Molecular Cancer
25

Therapeutics 2007, 6, 3468S-3469S Parte 2; LoRusso, P. A. y colaboradores, Molecular Cancer Therapeutics 2007, 6, 3469S-3470S Parte 2), PD-184352 (Waterhouse y colaboradores, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2003, 22, Abs 816), XL-518 (Johnston, S., Molecular Cancer Therapeutics 2007, 6, 3595S-3595S Parte 2), RDEA-119 (comunicado de prensa de 2007) y RDEA-436 (comunicado de prensa de 2008).

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

Descripción de la invención

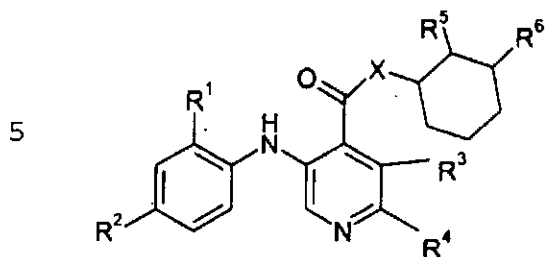
El objetivo de la presente invención es proporcionar inhibidores novedosos de MEK que sean útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de MEK así como también enfermedades moduladas por la cascada de MEK, tales como cáncer e inflamación en mamíferos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

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

61

anteriormente.

Los compuestos son definidos por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

y sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables
10 de los mismos,

en donde:

X es NH u O,

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

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

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

R⁵, R⁶ se seleccionan independientemente de OH, SH o NH₂ y

Hal es F, Cl, Br o I.

Se prefieren los compuestos de las Subfórmulas IA,
15 IB, IC, ID, IE, IF, IG y IH de la Fórmula (I) y sales,
solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los
mismos, en donde

en la Subfórmula IA

X es NH,

20 R¹ es Hal, metilo o etilo,

R² es hidrógeno, Hal, metoxi o acetileno,

R³ es hidrógeno o Hal,

R⁴ es hidrógeno o Hal,

R⁵, R⁶ son OH,

25

Hal es F, Cl, Br o I,

en la Subfórmula IB

X es NH,

R¹ es Hal,

5 R² es hidrógeno o Hal,

R³ es hidrógeno o Hal,

R⁴ es hidrógeno o Hal,

R⁵, R⁶ son OH,

Hal es F, Cl, Br o I,

10 en la Subfórmula IC

X es NH,

R¹ es F, Cl, metilo o etilo,

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

R³ es hidrógeno o Hal,

R⁴ es hidrógeno o Hal,

R⁵, R⁶ son OH,

Hal es F, Cl, Br o I,

en la Subfórmula ID

X es NH,

R¹ es F, Cl, metilo o etilo,

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

R³ es hidrógeno o F,

R⁴ es hidrógeno o Cl,

R⁵, R⁶ son OH,

en la Subfórmula IE

20 X es NH,

R¹ es F o Cl,

R² es I o Br,

R³ es hidrógeno o F,

R⁴ es hidrógeno o Cl,

25

R^5, R^6 son OH,

en la Subfórmula IF

X es NH,

R^1 es F o Cl,

5 R^2 es I o Br,

R^3 es hidrógeno o F,

R^4 es hidrógeno o Cl,

R^5, R^6 son OH,

en la Subfórmula IG

10 X es NH,

R^1 es F o Cl,

R^2 es I o Br,

R^3 es hidrógeno,

R^4 es hidrógeno,

R^5, R^6 son OH,

y en la Subfórmula IH

X es NH,

R^1 es F,

R^2 es I,

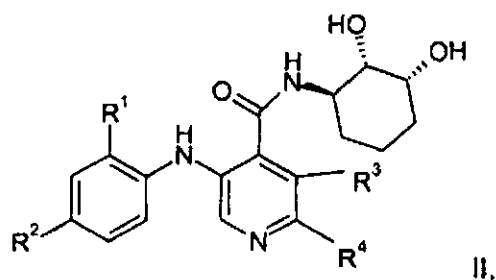
R^3 es hidrógeno o F,

15 R^4 es hidrógeno o Cl,

R^5, R^6 son OH.

Un grupo más preferido de compuestos de la Fórmula (I) y sus Subfórmulas IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG y IH corresponde a la Fórmula (II):

20

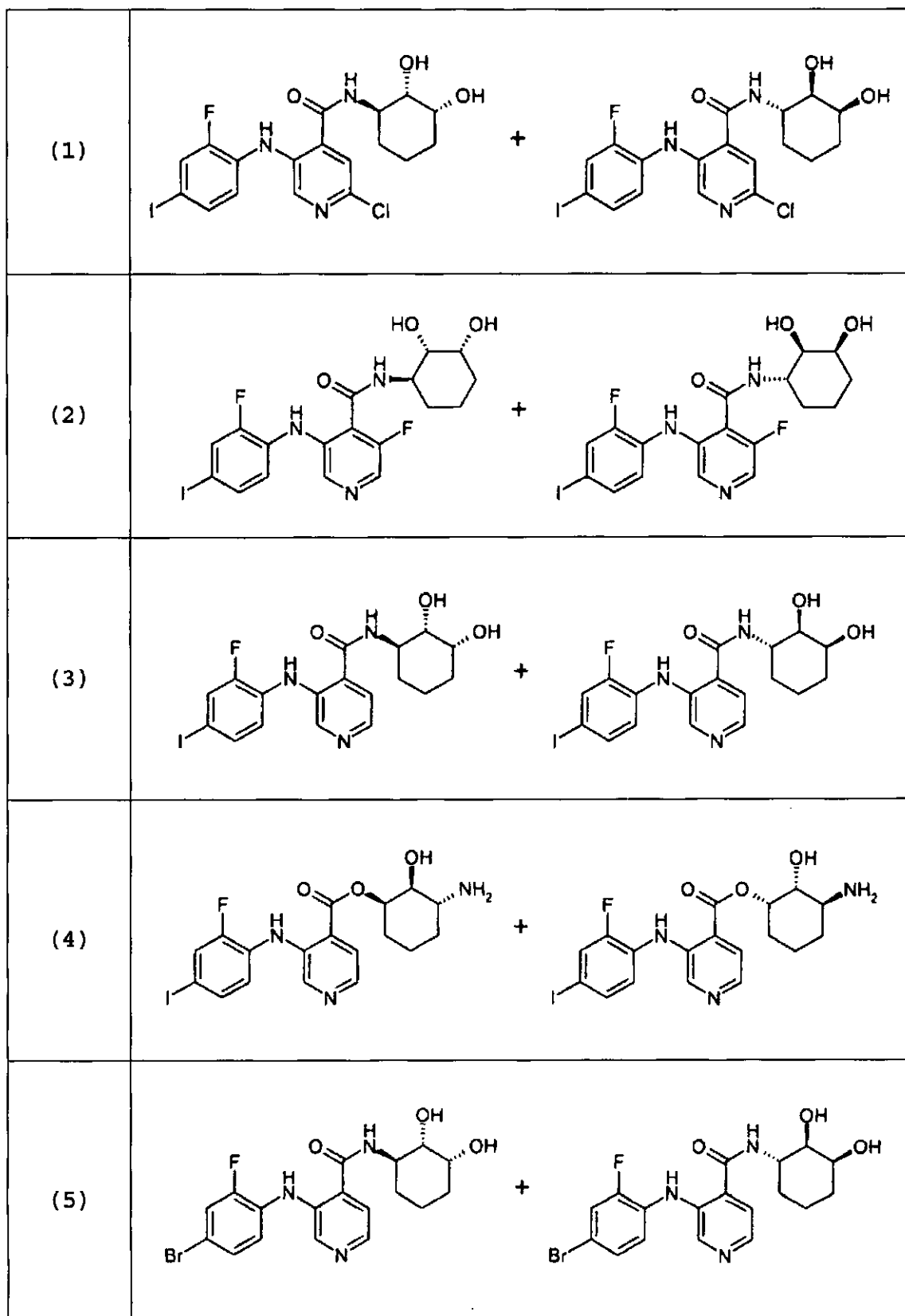


II,

25

en la cual R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado indicado para la Fórmula (I) o sus Subfórmulas preferidas IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG o IH.

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

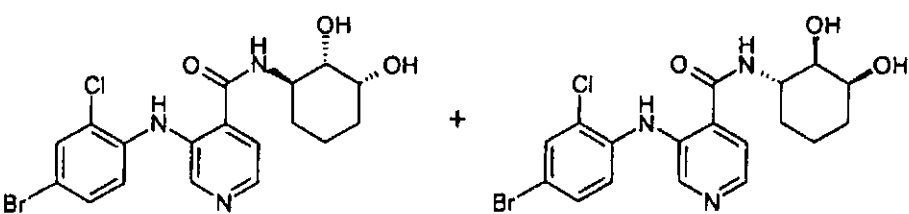
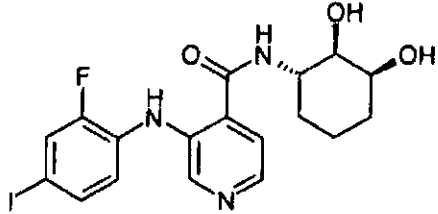
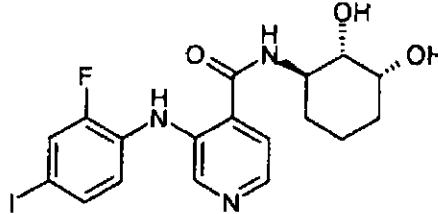
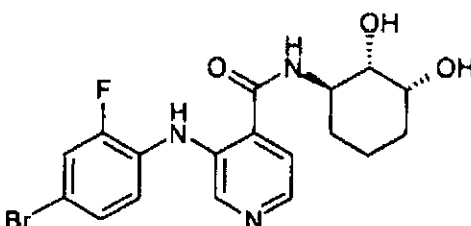
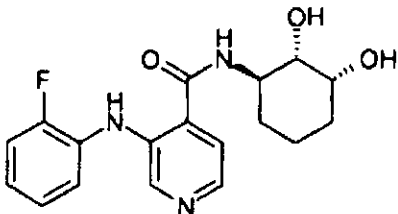


5

10

15

20

(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	

o sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente
aceptables.

25

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

Los compuestos de la presente invención pueden
5 estar en la forma de un compuesto profármaco. "Compuesto profármaco" significa un derivado que se convierte en un compuesto biológicamente activo de acuerdo con la presente invención bajo condiciones fisiológicas en el cuerpo vivo, por ejemplo, por medio de la oxidación, reducción, hidrólisis
10 o similares, cada una de las cuales se lleva a cabo enzimáticamente o sin la intervención de enzimas. Los ejemplos de profármacos son compuestos, en donde el grupo amino en un compuesto de la presente invención es acilado, alquilado o fosforilado, por ejemplo eicosanoilamino, alanilamino, pivaloiloximetilamino o en donde el grupo hidroxilo es acilado, alquilado, fosforilado o convertido en el borato, por ejemplo acetiloxi, palmitoiloxi, pivaloiloxi, succiniloxi, fumariloxi, alaniloxi o en donde el grupo carboxilo es esterificado o amidado o en donde el grupo
15 sulfhidrilo forma una conexión de disulfuro con una molécula portadora, por ejemplo un péptido, que suministra el fármaco selectivamente a un objetivo y/o al citosol de una célula. Estos compuestos se pueden producir a partir de compuestos de la presente invención de acuerdo con métodos bien conocidos. Otros ejemplos de profármacos son compuestos, en donde el
20 carboxilato en un compuesto de la presente invención es convertido por ejemplo en un alquil-, aril-, colina-, amino, aciloximetiléster, linolenoil-éster.

Los metabolitos de los compuestos de la presente invención también están dentro del alcance de la presente
25

67

invención.

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

Los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En casos donde los compuestos de la presente invención contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus sales correspondientes farmacéutica o toxicológicamente

aceptables, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. De esta manera, los compuestos de la presente invención los cuales contienen grupos ácidos pueden estar presentes en forma de sal y se pueden utilizar de acuerdo con

5 la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Los ejemplos más precisos de estas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo,

10 etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención los cuales contienen uno o más grupos básicos, es decir grupos los cuales pueden ser protonados, pueden estar presentes en forma de sal y se pueden utilizar de acuerdo con la invención en la forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalendisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético,

15 ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido

20 ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, y otros ácidos conocidos para la persona experta en el campo. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales interiores o betaínas (zwitteriones). Las

69

sales respectivas se pueden obtener por medio de métodos usuales los cuales son conocidos para una persona experta en el campo, por ejemplo al poner en contacto éstas con un ácido orgánico o inorgánico o una base en un solvente o agente de dispersión o por medio del intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención las cuales, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son adecuadas directamente para el uso en productos farmacéuticos pero las cuales se pueden utilizar, por ejemplo, como intermediarios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

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

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

70

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

En una modalidad, los compuestos y composiciones farmacéuticas son para el tratamiento del cáncer tal como cáncer de cerebro, pulmones, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mamario, cabeza, cuello, renal, de riñones, ovárico, prostático, colorrectal, esofágico,
15 testicular, ginecológico, tiroideo, melanoma, malignidades hematológicas tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides o cualquier otro tipo de tumores sólidos o líquidos. En otra modalidad, la composición farmacéutica es
20 para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis, enfermedad de riñones poliquísticos o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH, por sus siglas en inglés)) y también para el
25

71

tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes tales como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma, colitis ulcerativa, síndrome de intestino irritable, esclerosis múltiple, lupus eritematoso y otros. En otra modalidad, la

5 composición farmacéutica es para el tratamiento de condiciones genéticas caracterizadas por la regulación por incremento de la vía de MEK/ERK tal como el síndrome de Costello, síndrome de Noonan, síndrome cardiofaciocutáneo y otros.

10 La invención también se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas que están relacionadas con la hiperactividad de MEK así como también enfermedades moduladas por la cascada de MEK en mamíferos o trastornos mediados por la proliferación aberrante, tales como cáncer e inflamación.

La invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para el tratamiento de pancreatitis o enfermedad renal (que incluye glomerulonefritis proliferativa y diabetes inducida por enfermedad renal) o

15 dolor en un mamífero la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 La invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para la prevención del implante de blastocitos en un mamífero la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente

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

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

La invención también se refiere al uso para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el uso se refiere al tratamiento del cáncer tal como cáncer de cerebro, pulmones, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, de mama, cabeza, cuello, renal, de riñones, ovarios, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o tiroideo. En otra modalidad, el uso se refiere al tratamiento de trastornos

hiperproliferativos no cancerosos tales como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis o próstata (por ejemplo, BPH).

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

La invención también se refiere al uso para tratar la pancreatitis o enfermedad o dolor de riñones en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente
15 invención o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también se refiere al uso para prevenir el implante de blastocitos en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente
20 invención o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere al uso para tratar enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende administrar al
25

74

mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el método es para tratar una enfermedad

5 seleccionada del grupo que consiste de angiogénesis de tumores, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética,

10 retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer ovárico, mamario, pulmonar, pancreático, prostático, colónico y epidermoide. Los pacientes que pueden ser tratados con los compuestos de la presente invención, o sales, profármacos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los compuestos, de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, pacientes que han sido diagnosticados como que tienen psoriasis, restenosis, aterosclerosis, BPH,

15 cáncer pulmonar, cáncer óseo, leucemias mielomonocíticas crónicas, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer estomacal, cáncer colónico, cáncer mamario, cáncer testicular, tumores ginecológicos (por ejemplo sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de falopio,

20 carcinoma del endometrio, carcinoma del cervix, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de las glándulas tiroideas, paratiroides o adrenales), sarcomas de tejidos

75

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

Esta invención también se refiere a un compuesto o
10 composición farmacéutica para inhibir el crecimiento anormal de células en un mamífero la cual comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de otro agente terapéutico carcinostático, en donde las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco y del agente quimioterapéutico juntas son efectivas en la inhibición del crecimiento anormal de células. Muchos agentes terapéuticos carcinostáticos son conocidos actualmente en el campo. En una modalidad, el
15 agente terapéutico carcinostático es un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalares, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuestas
20 biológicas, anti-hormonas, inhibidores de angiogénesis y antiandrógenos. En otra modalidad, el agente terapéutico carcinostático es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de bevacizumab, anticuerpos específicos para CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos
25

76

para IGF1R, lintuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab.

Esta invención se refiere además a un método para inhibir el crecimiento anormal de células en un mamífero o para tratar un trastorno hiperproliferativo que comprende 5 administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con la terapia de radiación, en donde las cantidades del compuesto, 10 sal, solvato o profármaco, en combinación con la terapia de radiación son efectivas en la inhibición del crecimiento anormal de células o el tratamiento del trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar la terapia de radiación son conocidas en el campo y esas técnicas se pueden utilizar en la terapia de combinación descrita en este documento. La administración de un compuesto de la invención en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe en este documento. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden volver anormales las células más sensibles al tratamiento con 15 radiación para propósitos de eliminación y/o inhibición del crecimiento de estas células.

Por consiguiente, esta invención se refiere además a un método para sensibilizar células anormales en un mamífero para el tratamiento con radiación el cual comprende 20 administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, cantidad la cual es efectiva en la sensibilización de células anormales para el tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o 25

77

solvato en este método puede ser determinada de acuerdo con los medios para evaluar cantidades efectivas de estos compuestos descritos en este documento. La invención también se refiere a un método para inhibir el crecimiento anormal de células en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del mismo o un derivado etiquetado isotópicamente del mismo y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes anti-angiogénesis, inhibidores de transducción de señales y agentes antiproliferativos.

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

sólidas orales, la composición puede tomar formas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y suaves y tabletas, siendo preferidas las preparaciones orales, sólidas sobre las preparaciones líquidas.

5 Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa caso en el cual se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden ser recubiertas por medio de técnicas acuosas
10 o no acuosas estándar. Estas composiciones y preparaciones deben contener por lo menos 0.1 por ciento de compuesto activo. Por supuesto, el porcentaje del compuesto activo en esas composiciones se puede variar y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en estas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación efectiva. Los compuestos activos también se pueden administrar por la ruta intranasal, por ejemplo, gotas
líquidas o pulverización.

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



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

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

Las formas farmacéuticas que son adecuadas para el uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas
15 estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables, estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida al grado de que exista una fácil idoneidad para inyectar líquidos con jeringa. Debe ser estable bajo las condiciones
20 de manufactura y almacenamiento y se debe conservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol
25

80

líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

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

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

Cuando se trata o se previene el cáncer, la inflamación u otras enfermedades proliferativas para las cuales se indican los compuestos de la presente invención, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosificación diaria de aproximadamente 0.01 miligramo a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente proporcionada como una dosis diaria individual. Para la mayoría de mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, de preferencia de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 50

81

miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

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

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

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

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

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

Abreviaciones

<i>Designación</i>	
Ac	Acetilo
ACN	acetonitrilo

	b	Pico amplio
	BSA	Albúmina de suero bovino
	CDI	<i>N,N</i> -Carbonildiimidazol
	d	Doblete
5	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM	Diclorometano
	dd	Doblete de dobletes
	DIPEA	<i>N</i> -Etilidiisopropilamina
	DMEM	Medio de Eagle Modificado de Dulbecco
10	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	DTT	ditiotreitol
	EDCI	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	EDTA	Acido etilendiaminatetraacético
	Et	etilo
	h	hora
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
15	IPA	Alcohol isopropílico
	LC/MS	Cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas
	LiHMDS	Hexametildisilazida de litio
	m	múltiple
	M	Ión molecular
20	<i>m</i> CPBA	Acido 3-cloroperoxibenzoico
	Me	metilo
	min	minuto
	MS	Espectrometría de masas
25	<i>m/z</i>	Relación de masa con respecto a la carga

	N	Normal (unidad de concentración)
	NMO	N-óxido de 4-metilmorfolina
	NMR	Resonancia Magnética Nuclear
	PG	Grupo protector
5	PyBOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidino fosfonio
	RPMI	Series de medios de Roswell Park Memorial Institute
	q	Cuarteto
10	Rf	Factor de retención
	Rt	Tiempo de retención
	s	Singulete
	Terc	Terciario
	TFA	Acido trifluoroacético
	THAB	Bromuro de tetrahexilamonio
	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía de Capa Delgada
	TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
	TsOH	ácido p-toluensulfónico
15	UV	ultravioleta
	Vis	visible

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

Además, al utilizar los procedimientos descritos en este documento, en conjunto con experiencias ordinarias en el campo, los compuestos adicionales de la presente invención reclamados en este documento se pueden preparar fácilmente.

Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no se deben interpretar como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran además detalles para la preparación de los compuestos de la presente
5 invención. Aquellas personas expertas en el campo entenderán fácilmente que las variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos se pueden utilizar para preparar esos compuestos.

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

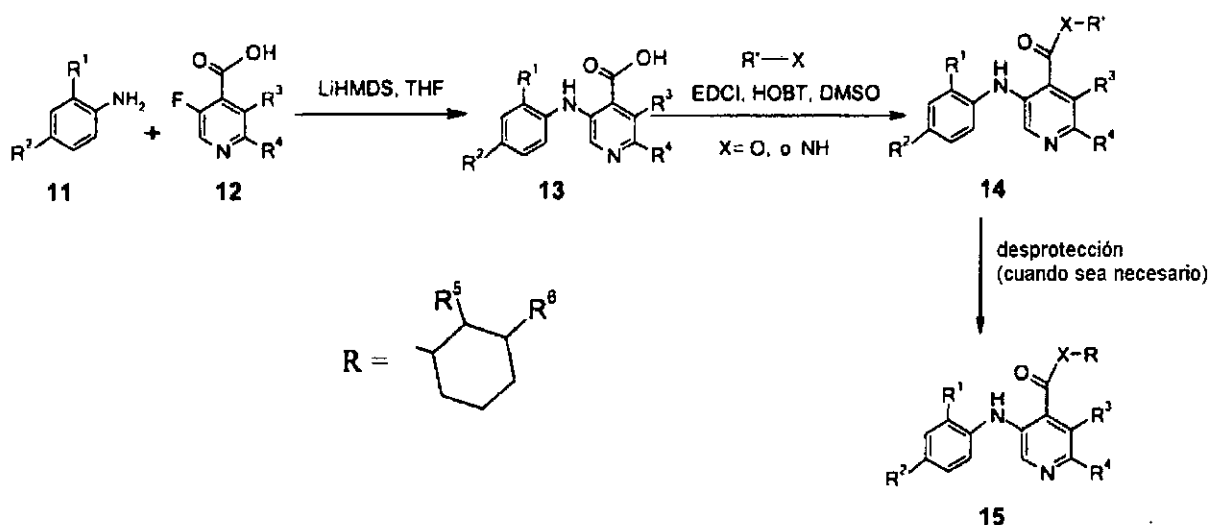
Una ilustración de la preparación de los compuestos de la presente invención se muestra en los siguientes esquemas de reacción. A menos que se indique de otra manera en los esquemas de reacción, las variables tienen el mismo
20 significado que se describiera anteriormente.

La presente invención también se refiere a procesos para manufacturar los compuestos de las Fórmulas (I), (II), Subfórmulas IA - IH así como también aquellos dados a conocer en la Tabla 1, de acuerdo con los esquemas de reacción y
25

ejemplos de trabajo descritos posteriormente en este documento.

Esquema de Reacción 1

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

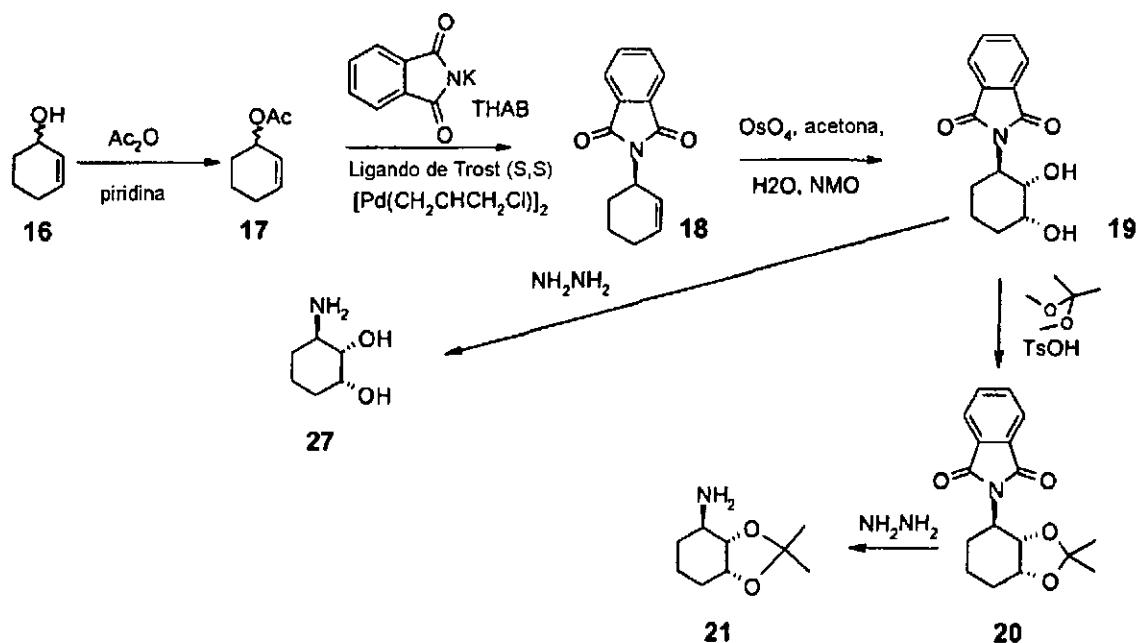


Esquema de Reacción 2

El Esquema de Reacción 2 ilustra la síntesis de un intermediario de aminodiol preferido o el análogo protegido con diol del mismo. La síntesis inicia a partir del ciclohex-2-enol racémico (16) primero con acetilación. El grupo acetilo del compuesto (17) entonces es sustituido de una manera estereoespecífica

en una reacción catalizada por paladio con ftalimida de potasio en presencia de un ligando de Trost (descrito por Trost y colaboradores en *J Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 4089-4090) para proporcionar el compuesto (18). El enlace doble entonces se *syn*-dihidroxiló por medio del tratamiento con tetróxido de osmio para proporcionar el diol (19), seguido por ya sea la remoción directa del grupo ftalimido (para proporcionar la amina 27) o primero por la protección del diol como un acetonido (20) y luego la remoción del grupo ftalimido para proporcionar la amina (21).

10



Esquema de Reacción 3

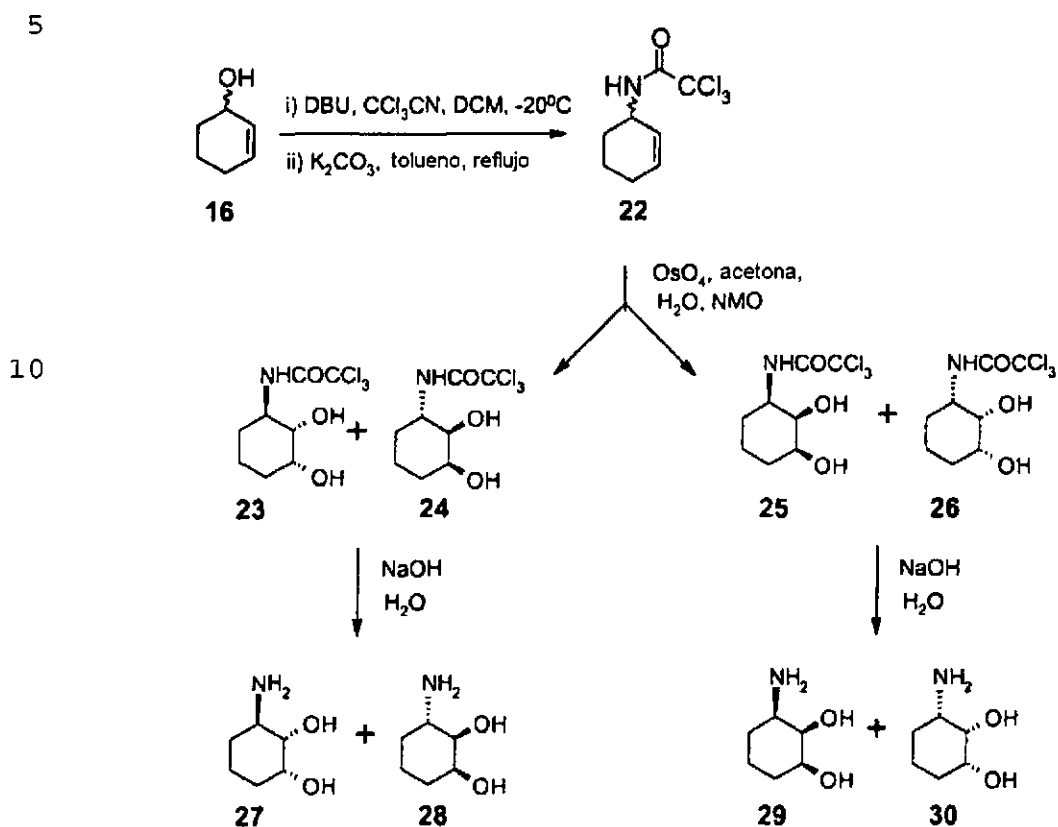
15

En el Esquema de Reacción 3 se ilustra la síntesis de aminodiolos racémicos. Como se describe en (1) Nishikawa, N; Asai, M; Ohyabu, N; Isobe, M. *J. Org. Chem.* 1988, 188-192. y (2) Donohoe, J. T.; Blades, K; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Winter, J. J. G.; Helliwell, M.; Newcombe, N. J.; Stemp, G. *J. Org. Chem.* 2002, 7946-7956, la síntesis comienza con el reordenamiento de Overman del ciclohex-2-enol racémico (16) (por vía de un intermediario de tricloroacetimidato) para proporcionar la tricloroacetamida (22) la cual luego es *syn*-dihidroxilada por medio del tratamiento con tetróxido de osmio para proporcionar los dioles 23-26. La mezcla diastereomérica resultante de

25

87

cuatro aminodiolos (23-26) se puede separar por medio de la cromatografía aquiral en dos pares racémicos (23/24 y 25/26), los cuales luego se pueden desproteger a los aminodiolos racémicos correspondientes (27/28 y 29/30).



Ejemplos

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

1 Analítica

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

Método A: Una columna C^{18} Discovery^{MR}, 5 μm , 3 x 30 mm se utilizó a una velocidad de flujo de 400 $\mu\text{L}/\text{minuto}$, bucle de muestra 5 μL , fase móvil: (A) agua con ácido fórmico al 0.1%, fase móvil (B) metanol con ácido fórmico al 0.1%; los tiempos de retención se proporcionan en minutos. Detalles del método:

88

(I) ejecutar en una Bomba Cuaternaria G1311A (Agilent) con un detector de red de diodos de UV/Vis G1315B (Agilent) y un detector de MS Finnigan LCQ Duo en modo ESI+ con una detección de luz ultravioleta a 254 y 280 nm con un gradiente de 15-95% de (B) en un gradiente lineal de 3.2 minutos (II) mantener durante 1.4 minutos a 95% de (B) (III) disminuir de 95-15% de (B) en un gradiente lineal de 0.1 minuto (IV) mantener durante 2.3 minutos a 15% de (B).

Método B: Una columna C¹⁸ Waters Symmetry^{MR}, 3.5 µm, 4.6 x 75 mm a una velocidad de flujo de 1 mL/minuto, bucle de muestra 10 µL, la fase móvil (A) es agua con TFA al 0.05%, la fase móvil (B) es ACN con TFA al 0.05%; los tiempos de retención se proporcionan en minutos. Detalles de los métodos: (I) ejecutar en una Bomba Binaria G1312A (Agilent) con un detector de red de diodos de UV/Vis G1315B (Agilent) y un detector de MS Agilent G1956B^{MR} (SL) en un modo ESI+ con detección de luz ultravioleta a 254 y 280 nm con un gradiente de 20-85% de (B) en un gradiente lineal de 10 minutos (II) mantener durante 1 minuto a 85% de (B) (III) disminuir de 20-85% de (B) en un gradiente lineal de 0.2 minutos (IV) mantener durante 3.8 minutos a 20% de (B).

HPLC Quiral Analítica

La HPLC quiral analítica se realizó utilizando una columna ChiralPak AD-H^{MR} (250 X 4.6 mm) de Daicel Chemical Industries, Ltd. en un sistema Agilent 1100 Series^{MR}. El método utilizó un volumen de inyección de 5.0 µL, con una velocidad de flujo de 1 mL/minuto de metanol al 100% durante 15 minutos a 25°C y detección de luz ultravioleta a 254 y 280 nm.

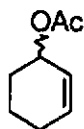
HPLC Preparativa

89

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

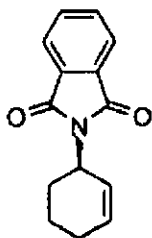
2 Síntesis Química

2.1 Acetato de ciclohex-2-enilo (17)



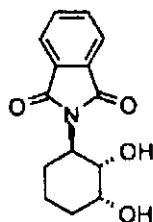
A una solución del 2-ciclohexen-1-ol (16) (45.5 mmol, 5.02 mL) en piridina (0.27 mol, 22 mL) a 0°C, se agregó gota a gota anhídrido acético y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante ½ hora. El baño de hielo se retiró y la
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.
15 La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl (1N), NaHCO₃ saturado, salmuera y se concentró in vacuo para proporcionar 6 g (94%) del producto crudo 17 el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. TLC con EtOAc al
20 20%/Hexano, teñido con H₂SO₄ al 5%/EtOH, R_f para el compuesto (16): 0.4, R_f para el compuesto (17): 0.8.

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



A una mezcla de ftalimida de potasio (160 mmol, 29.6 g), *N,N'*-(1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diilbis[2-(difeníl-fosfino)benzamida] (ligando de Trost) (6 mmol, 4.14 g),
5 [Pd(*p*-alil)Cl]₂ (2 mmol, 0.73 g) y bromuro de tetrahexilamonio (216 mmol, 94 g) en DCM anhidro (40 mL) bajo N₂, se agregó acetato de 2-ciclohexen-1-ilo (17) (13 g, crudo) en 40 mL de DCM anhidro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción luego
10 se enfrió rápidamente con agua (250 mL) y se extrajo con DCM (3 x 250 mL). Los productos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (400 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto crudo como un aceite color amarillo. La recristalización de MeOH proporcionó 9.024 g del producto (pureza: 100% por medio de la HPLC, rendimiento del 50%). El licor madre se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea (EtOAc al 10%/Hexanos) para proporcionar 8.8 g del compuesto 18 (86% de pureza por medio de la HPLC, rendimiento del 48%). Los
15 datos de NMR y MS son iguales al documento publicado: Trost, B. M.; Bunt, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 4089-4090.

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



20

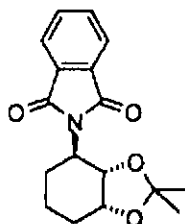
A una suspensión de la 2-[(1*R*)-ciclohex-2-en-1-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (18) (19.9 mmol, 4.53 g) y 4-metilmorfolin-*N*-óxido (60 mmol, 7.01 g) en acetona/agua (4:1,

25

91

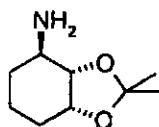
62.5 mL), se agregó tetróxido de osmio (0.2 mmol, 50 mg). La reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla se concentró y se agregó sulfito de sodio saturado (40 mL). Luego se extrajo lo antes posible con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para proporcionar el producto crudo como un sólido color blanco (4.94 g, rendimiento del 95%). HPLC Quiral [8.53 minutos]. Los datos analíticos fueron iguales a los datos publicados (Donohoe, J. T. y colaboradores, *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 7946-7956).

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



A una solución de la 2-[(1R,2S,3R)-2,3-dihidroxiciclohexil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (19) (50.0 g, 191.4 mmol) y 2,2-metoxipropano (500 mL, 4.07 mol) en acetona (500 mL), se agregó una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se enfrió rápidamente con una solución saturada de Na_2CO_3 para ajustar el pH a 10 y el solvente se retiró. Se agregó agua (750 mL) al residuo y se extrajo con acetato de etilo (2x750, 500 mL). Los productos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un sólido color blanco (55.8 g, rendimiento del 96.8%). LC/MS [Método B: rt: 6.16 minutos; m/z: 302 (M+1)].

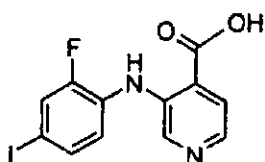
2.5 (3aS,4R,7aR)-2,2-dimetilhexahidro-1,3-benzodioxol-4-



amina (21)

La mezcla de la 2-[(3aR,4R,7aR)-2,2-dimetilhexahidro-1,3-benzodioxol-4-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (20) (191.4 mmol, 50.00 g), hidrazina (308.4 mmol, 15.0 mL) en etanol (500 mL) se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se supervisó por medio de HPLC. El análisis de HPLC mostró que la reacción no había llegado a la consumación (86% de conversión). 3 mL adicionales de hidrazina se agregaron a la mezcla de reacción y se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se filtró. La torta del filtro se lavó con IPA y se secó para proporcionar el producto deseado 21 (9.52 g, rendimiento del 21%, pureza en peso: 84% en base a NMR). El producto filtrado se concentró y el residuo se tomó en IPA (aproximadamente 200 mL). El subproducto se cristalizó y se filtró y el producto filtrado se despojó de productos volátiles y se secó para proporcionar una segunda cosecha del producto deseado 21 (28.46 g, rendimiento del 64%). TLC (MeOH al 80%/EtOAc con 1 gota de ácido acético, teñido por una inmersión en ninhidrina).

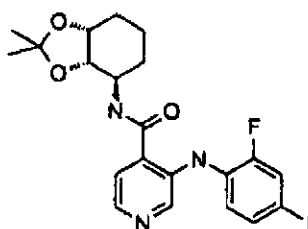
2.6 Acido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico



Una mezcla de 2-fluoro-4-yodo-fenilamina (20.0 g, 84.38 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 mL) se enfrió a -65°C bajo una atmósfera inerte, antes de disminuir la velocidad de adición de bis(trimetilsilil)amida de litio 1.0

M (255 mL, 255 mmol) a una velocidad que mantenía la temperatura interna abajo de -55°C . Después de la adición final, la suspensión espesa se agitó durante 30 minutos y luego se trató con ácido 3-fluoroisonicotínico (8.0 g, 56.69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y luego se vertió en hidróxido de sodio 2.0 N acuoso (1000 mL) y acetato de etilo (250 mL). Las capas se separaron y los productos orgánicos se extrajeron nuevamente con hidróxido de sodio acuoso (2 x 1000 mL). El pH de las fracciones acuosas combinadas se ajustó a 2 con ácido clorhídrico concentrado, lo cual afectó la precipitación de un sólido. El material se filtró, se lavó con agua (300 mL) y se secó bajo alto vacío a 40°C durante 18 horas para proporcionar el producto (19.05 g, 53.19 mmol, 94%) como un sólido color amarillo.

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



15

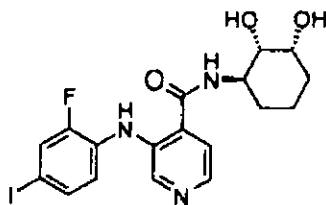
20

25

Una suspensión del ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (10.46 g, 29.2 mmol), (3a*S*,4*R*,7a*R*)-2,2-dimetilhexahidro-1,3-benzodioxol-4-amina (21) (5.00 g, 29.2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (4.41 g, 29.2 mmol) y EDCI (5.6 g, 29.2 mmol) en DMF (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se enfrió rápidamente con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La emulsión se formó y se recolectó, se filtró y el producto filtrado se combinó con la capa

orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (150 mL) y agua (2x150 mL), salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar una espuma color café. El producto crudo se purificó por medio de la cristalización de IPA. El licor madre se concentró y se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea para proporcionar el producto deseado (12 g, rendimiento del 80%). LC/MS [Método A: rt: 7.35 minutos; m/z: 512 (M+1)].

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

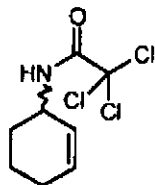


17.62 mL de HCl 2 M en éter dietílico se agregaron a una solución color café de la N-[(3aR,4S,7aS)-2,2-dimetilhexahidro-1,3-benzodioxol-4-il]-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida (31) (6.65 mmol, 3.15 g) en MeOH (64 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 30 mL y se formó un sólido color amarillo, se filtró para proporcionar el producto como una sal de clorhidrato. 10 mL de MeOH se agregaron a la sal y se agregó hidróxido de amonio hasta pH 10. Se formó un sólido color blanco y el sólido (1.83 g, rendimiento del 58%) se recolectó por medio de la filtración y se lavó con agua. El producto filtrado se concentró y una segunda cosecha se obtuvo como un sólido color blanco (0.56 g, rendimiento del 18%). LC/MS [Método B: rt: 5.83 minutos; m/z 472 (M+1)]. HPLC

95

Quiral [7.06 minutos].

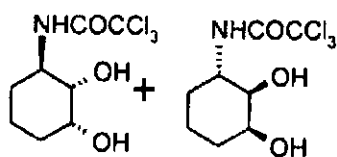
2.9 2,2,2-Tricloro-N-ciclohex-2-en-1-ilacetamida (22)



5 A una solución del 2-ciclohexen-1-ol (16) (18 g, 0.183 mol) en diclorometano seco (275 ml) se agregó DBU (41.88 g, 0.275 mol) y la mezcla se enfrió a -20°C. A esta
10 solución se agregó gota a gota tricloroacetnitrilo (47.66 g, 0.330 mol). La reacción se agitó durante 3 horas a -20°C y se enfrió rápidamente con una solución acuosa de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó y se secó sobre carbonato de potasio. El solvente se retiró bajo vacío para producir el intermediario ciclohex-2-en-1-il-2,2,2-tricloroetanimidoato. Esto se disolvió en tolueno (100 ml) y se trató con carbonato de potasio (30 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró a través de Celite^{MR} y el producto
15 filtrado se evaporó para proporcionar 9 g (20%) del compuesto (22) como un sólido. LC/MS: Masa encontrada (m/z, MS, 242.9) Método: A- HCOOH al 0.1%, B- ACN (70%), Flujo-0.8 ml/minuto Columna: GENESIS C18 50X4.6 mm 3U, Rt (minuto): 1.645: RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.64-1.74 (3H, m), 1.96-2.12 (3H, m), 4.46-4.47 (1H, m), 5.64-5.67 (1H, m), 5.97-5.6.01 (1H, m),
20 6.59 (1H, s amplio).

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

25



A una solución de la 2,2,2-tricloro-N-
 5 ciclohex-2-en-1-ilacetamida (22) (4.5 g, 0.0182 mol)
 y N-óxido de N-metilmorfolina (7.5 g, 0.055 mol) en
 acetona (100 ml) se agregó agua (25 ml) seguido por
 una cantidad catalítica de tetróxido de osmio (0.1 g,
 sólido). La mezcla de reacción se agitó a temperatura
 10 ambiente durante 14 horas y se enfrió rápidamente con
 una solución saturada de sulfito de sodio (20 ml). La
 mezcla se agitó durante 20 minutos adicionales y
 luego el solvente se retiró bajo vacío y el residuo
 se purificó por medio de la cromatografía utilizando
 éter de petróleo/acetato de etilo (3/7) como eluyente
 para proporcionar 3.3 g (60%) del diol racémico como
 un sólido. LC/MS: Masa encontrada (m/z, -MS, 275.8),
 Método: A- HCOOH al 0.1%, B- ACN (70%), Flujo-0.8
 ml/minuto; Columna: GENESIS C18 50X4.6mm 3U; Rt
 (minuto): 0.695; RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.31-1.70
 15 (6H, m), 3.87-3.92 (2H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 7.68
 (1H, s amplio).

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



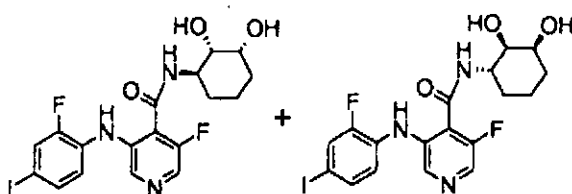
Una mezcla de la 2,2,2-tricloro-N-[(1RS,2SR,3RS)-
 2,3-dihidroxiciclohexil]acetamida (23 & 24) (2.3 g) y HCl
 acuosa 5 M (30 ml) se calentó a reflujo durante 10 horas y se
 25

97

evaporó bajo presión reducida para proporcionar 1.2 g (86%) del compuesto del título como un líquido viscoso. MS: Masa (m/z, MS, 131.9), HPLC >98% Método: A- Agua, B- ACN: Flujo- 0.8 ml/minuto. Columna: C18 XDB, 250X4.6mm, SC\276. Rt (minuto) 2.715: RMN-¹H (CD₃OD 400 MHz) δ 1.43-1.91 (6H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 3.31-3.42 (1H, m), 3.84 (1H, m).

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

10

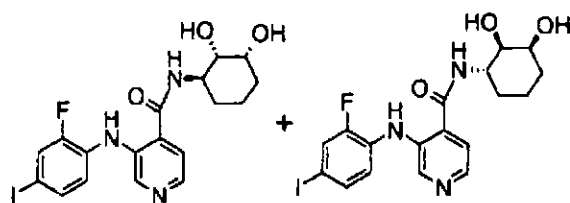


El ácido 3-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico (119 mg, 0.32 mmol) y 1,1'-carbonilbis(1H-imidazol) (67 mg, 0.41 mmol) se suspendieron en DMSO (2 ml). La mezcla se dejó agitar durante toda la noche (12 horas) a temperatura ambiente. Luego se agregó 3-aminociclohexano-1,2-diol (mezcla racémica de 27/28) (40 mg, 0.31 mmol) y trietilamina (0.07 ml, 0.49 mmol). La mezcla se agitó durante otras 6 horas a temperatura ambiente. Con la consumación de la reacción, la mezcla de reacción se trató con hidróxido de sodio acuoso (1 mL, 1.0 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución se neutralizó a pH 7 con HCl concentrado. La mezcla entonces se trató con un evaporador giratorio para retirar la mayoría del agua. La mezcla resultante se purificó por medio de la HPLC preparativa para proporcionar el producto (2). LC/MS [Método A: rt: 4.89 minutos; m/z: 490 (M+1)].

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

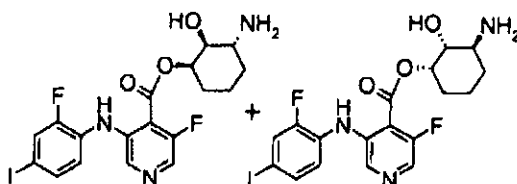
25

98



5 El ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico (300 mg, 0.84 mmol) y 1,1'-carbonilbis(1H-imidazol) (177 mg, 1.1 mmol) se suspendieron en DMSO (4 ml). La mezcla se dejó agitar durante toda la noche (12 horas) a temperatura ambiente. Luego se agregó 3-aminociclohexano-1,2-
 10 diol (mezcla racémica de 27/28) (110 mg, 0.84 mmol). La mezcla se agitó durante otras 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se separó por medio de la HPLC preparativa para proporcionar dos productos, amida racémica (3) y ésteres racémicos (4). LC/MS [Método A: rt: 6.01 minutos: m/z 472 (M+1)]. HPLC Quiral [7.10 minutos, 13.12 minutos].

2.14 Ester (1RS,2SR,3RS)-3-amino-2-hidroxi-ciclohexílico del ácido 3-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico (4)

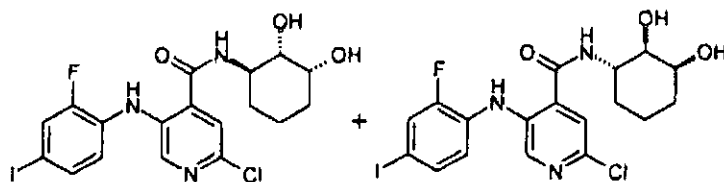


15

Véase por favor el Ejemplo 2.13. LC/MS [Método A: rt: 4.53 minutos; m/z: 472 (M+1)].

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

20



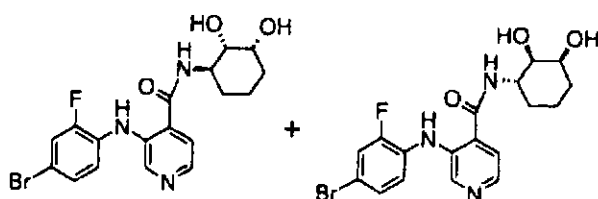
El ácido 2-cloro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-

25

isonicotínico (75 mg, 0.19 mmol) y el 1,1'-carbonilbis(1H-imidazol) (40 mg, 0.25 mmol) se suspendieron en DMSO (2.5 ml). La mezcla se dejó agitar durante toda la noche (12 horas) a temperatura ambiente. Luego se agregó 3-aminociclohexano-1,2-

5 diol (mezcla racémica de 27/28) (32 mg, 0.19 mmol) y trietilamina (0.05 ml, 0.38 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó por medio de la HPLC preparativa para proporcionar el producto. LC/MS [método B: rt: 5.359 minutos; m/z 506 (M+1)].

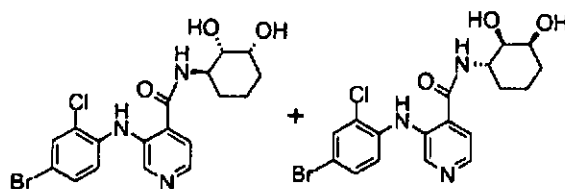
10 2.16 3-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-N-((1RS,2SR,3RS)-2,3-dihidroxi-ciclohexil)-isonicotinamida (5)



Se preparó por medio del procedimiento general para el compuesto (1), LC/MS [Método B: rt: 5.602 minutos; m/z: 425 (M+1)].

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

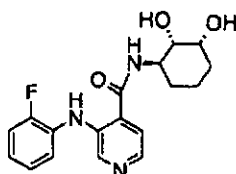
15



20 Se preparó por medio del procedimiento general para el compuesto (1), LC/MS [Método B: rt: 6.163 minutos m/z: 441 (M+1)].

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

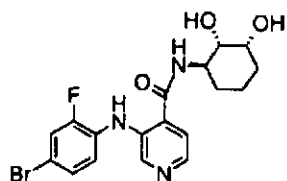
25



Un tubo sellado se cargó con la (*N*[(1*R*,2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxiciclohexil]-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-

5 isonicotinamida) (8) (42 mg, 0.09 mmol), borohidruro de sodio (34 mg, 0.89 mmol), dicloruro de paladio (7.9 mg, 0.04 mmol), hidróxido de sodio (17.8 mg, 0.45 mmol), THF-Agua (1:1, 3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo resultante se sujetó a la
10 cromatografía con evaporación instantánea para obtener el producto. LC/MS [Método A: rt: 0.43 minutos; m/z: 346 (M+1)].

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



Se preparó por medio del procedimiento general para el compuesto (1) excepto que, en lugar de una mezcla racémica de dioles, se utilizó el 3-aminociclohexano-1,2-diol (27) quiralmente puro. LC/MS [Método 8: rt: 5.19 minutos; m/z:
15 426.1 (M+1)].

2.20 *N*-((1*S*,2*R*,3*S*)-2,3-dihidroxiciclohexil)-3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)isonicotinamida (7)



Se preparó por medio del procedimiento general para el compuesto (1) excepto que, en lugar de una mezcla racémica de dioles, se utilizó el 3-aminociclohexano-1,2-diol (28) quiralmente puro. LC/MS [Método A: rt: 4.54 minutos; m/z
25

101

472.3 (M+1)].

3. Actividad Biológica

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

La actividad de los compuestos de la presente
5 invención puede ser determinada por medio del siguiente
procedimiento: La inhibición de la actividad de cinasa de
MEK1 humana se supervisó con un ensayo basado en
fluorescencia, homogéneo. El ensayo utiliza la transferencia
de energía por resonancia de fluorescencia de resolución
10 temporal para investigar la fosforilación de ERK1 por MEK1.
El ensayo se lleva a cabo en placas de microtítulo de 96
pocillos de volumen bajo. En un volumen total de 15 μ l, los
compuestos se incuban con MEK1 100 nM, ATP 15 μ M, ERK2 300 nM
empleando un amortiguador que contiene TRIS/HCl 20 mM, MgCl₂
10 mM, NaVO₄ 100 μ M, DTT 1 mM y Tween 20^{MR} al 0.005% (pH 7.4).
Después de dos horas, se agrega Europium-anti-PY20^{MR} 5 nM
(Perkin Elmer) y Anti-GST-Allophycocyanin^{MR} 50 nM (CisBio) en
amortiguador que contiene EDTA 50 mM y BSA al 0.05% y la
reacción se incuba durante una hora en la oscuridad. La
fluorescencia de resolución temporal se mide utilizando un
15 dispositivo LJL-Analyst^{MR} (Molecular Devices) con una
longitud de onda de excitación de 340 nm y una longitud de
onda de emisión de 665 nm. La concentración final de DMSO es
2%. Para evaluar el potencial inhibitorio de los compuestos,
se determinaron los valores IC₅₀, mostrados en la Tabla 1.

20 3.2 Ensayos de proliferación de células tumorales (ATP Lite)

Las células C26 de colon de murino, A375 de
melanoma humano y MiaPaCa-2 pancreáticas humanas se
colocaron en placas blancas Corning^{MR} de 96 pocillos
(1500 células/pocillo para C26 y 2000 células/pocillo

para A375 y MiaPaCa-2) y se cultivaron durante toda la noche a 37°C en CO₂ al 5%. Los inhibidores se diluyeron en serie en DMSO al 100% y se agregaron subsecuentemente a las células para alcanzar una
5 concentración final de 0.25% de DMSO. Las células se incubaron durante 4 días en presencia de compuestos de prueba en los medios de crecimiento de células (DMEM con suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM para C26, y MiaPaCa-2 y RPMI con suero bovino fetal
10 al 10%, glutamina 2 mM para A375). La proliferación de células se cuantificó utilizando el kit de proliferación de células ATP lite^{MR} (Packard). La inhibición de la proliferación de células se muestra en la Tabla 1. Las columnas 2-5 muestran la concentración de compuestos requerida para inducir 50% de muerte celular (IC₅₀ en µM) de células endometriósicas humanas.

Tabla 1

	Compuesto	MEK1 (IC ₅₀ , µM)	C26 (IC ₅₀ , µM)	A375 (IC ₅₀ , µM)	MIAPACA (IC ₅₀ , µM)
15	(1)	0.0345	0.002	0.002	0.002
	(2)	0.074	0.005	0.001	0.0045
	(3)	0.0948	0.016	0.0014	0.0073
	(4)	0.16	0.02	0.0855	0.049
	(5)	0.098	0.073	0.0075	0.0425
20	(6)	0.038	0.113	0.0168	0.0753
	(7)	2.67	5.4	0.274	2.12
	(8)	0.133	0.0047	0.0016	0.0027
25	(9)	no sometido a prueba	no sometido a prueba	no sometido a prueba	no sometido a prueba

(10)	0.189	0.15	0.0215	0.074
------	-------	------	--------	-------

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

Los ratones macho lampiños (nu/nu) se inyectaron por la ruta subcutánea arriba de la pata delantera derecha con un cierto número de células de líneas de células tumorales humanas tales como Colo-205, A375 o MiaPaCa2. Los tumores se midieron con calibradores una semana después de que se implantaron las células. La longitud (l) y la anchura (w) del tumor se midieron y el volumen del tumor se calculó con la ecuación $l*w^2/2$. Los animales se clasificaron en grupos de modo que cada grupo tenía un volumen de tumor medio de 150-200 mm³ y se iniciaron los tratamientos con compuestos (designado como el Día 0). El volumen del tumor y el peso corporal se midieron para cada animal en los Días 0, 4, 6, 8, 10, 12 y 14. El volumen del tumor y el porcentaje de peso corporal se analizaron por vía del Análisis de Varianza de Medidas Repetidas Bilateral (RM-ANOVA, por sus siglas en inglés) seguido por múltiples comparaciones en pares pos-hoc de Fisher de los promedios de los grupos de tratamiento. Los compuestos en esta modalidad fueron eficaces en estos modelos de tumores y dieron por resultado una inhibición del crecimiento del tumor dependiente de la dosis, inclusive la regresión del tumor o tumor. Por ejemplo, el compuesto (9) produjo 98.5% de inhibición de crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto Colo-205 cuando se administró diariamente en una dosis de 1.5 mg/kg por la ruta oral. El compuesto (8), en el mismo modelo, produjo 100.69% de inhibición de crecimiento del tumor (TGI, por sus siglas en inglés) cuando se administró en 50 µg/kg * día por la ruta

oral y 115.33% de inhibición de crecimiento del tumor cuando se administró en 150 $\mu\text{g/kg/día}$. En el modelo MiaPaCa2, el compuesto (8) proporcionó 100.97% de TGI en 33 $\mu\text{g/kg/día}$ y 110.74% de TGI en 50 $\mu\text{g/kg/día}$.

5

10

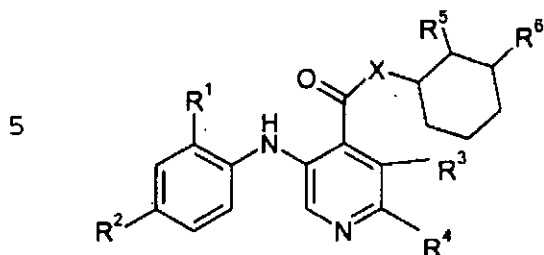
15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I)



y sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo,

10 caracterizado porque:

X es NH u O,

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

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

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

R⁵, R⁶ se seleccionan independientemente de OH, SH o NH₂ y

Hal es F, Cl, Br o I.

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

en la Subfórmula IA

X es NH,

20 R¹ es Hal, metilo o etilo,

R² es hidrógeno, Hal, metoxi o acetileno,

R³ es hidrógeno o Hal,

R⁴ es hidrógeno o Hal,

R⁵, R⁶ son OH,

25

Hal es F, Cl, Br o I,

en la Subfórmula IB

X es NH,

R¹ es Hal,

5 R² es hidrógeno o Hal,

R³ es hidrógeno o Hal,

R⁴ es hidrógeno o Hal,

R⁵, R⁶ son OH,

Hal es F, Cl, Br o I,

10 en la Subfórmula IC

X es NH,

R¹ es F, Cl, metilo o etilo,

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

R³ es hidrógeno o Hal,

R⁴ es hidrógeno o Hal,

R⁵, R⁶ son OH,

Hal es F, Cl, Br o I,

en la Subfórmula ID

X es NH,

R¹ es F, Cl, metilo o etilo,

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

R³ es hidrógeno o F,

R⁴ es hidrógeno o Cl,

R⁵, R⁶ son OH,

en la Subfórmula IE

20 X es NH,

R¹ es F o Cl,

R² es I o Br,

R³ es hidrógeno o F,

R⁴ es hidrógeno o Cl,

25

R^5, R^6 son OH,

en la Subfórmula IF

X es NH,

R^1 es F o Cl,

5 R^2 es I o Br,

R^3 es hidrógeno o F,

R^4 es hidrógeno o Cl,

R^5, R^6 son OH,

en la Subfórmula IG

10 X es NH,

R^1 es F o Cl,

R^2 es I o Br,

R^3 es hidrógeno,

R^4 es hidrógeno,

R^5, R^6 son OH,

y en la Subfórmula IH

X es NH,

R^1 es F,

R^2 es I,

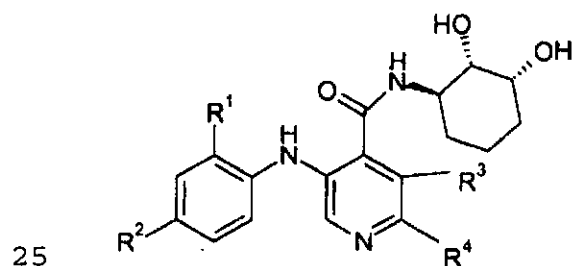
R^3 es hidrógeno o F,

15 R^4 es hidrógeno o Cl,

R^5, R^6 son OH,

y sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

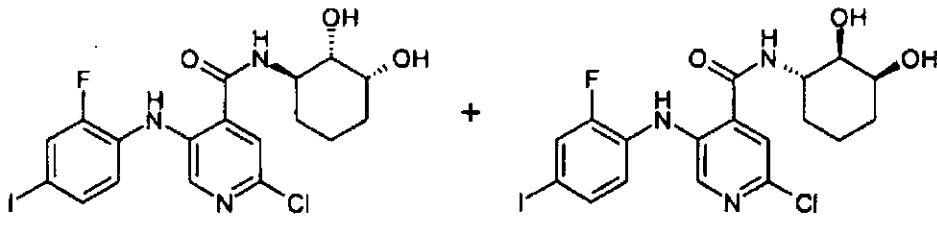
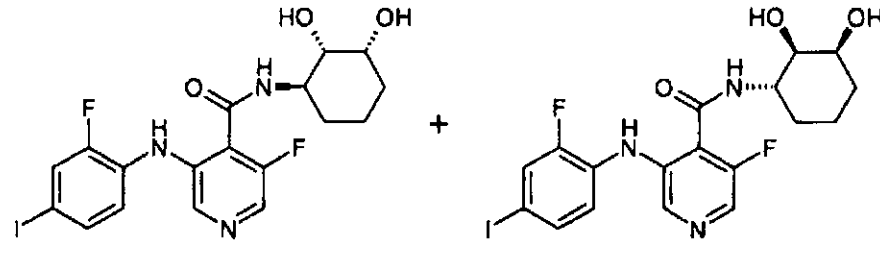
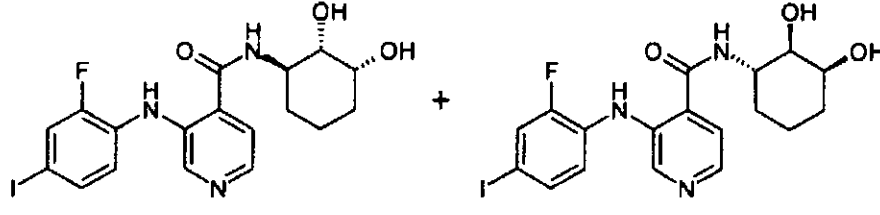
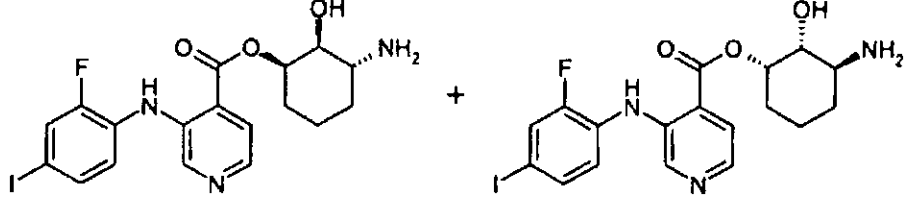
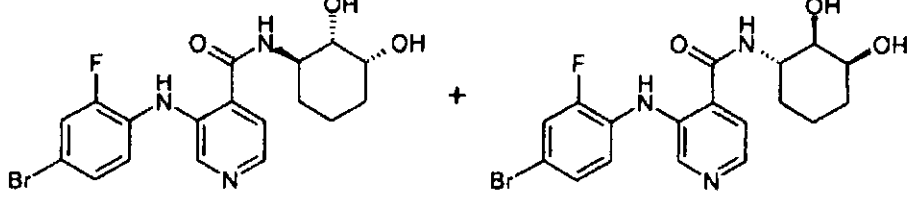
20 3. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2 el cual se conforma con la Fórmula (II)



y sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo,

caracterizado porque R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado indicado para la Fórmula (I) o sus Subfórmulas IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG o IH.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	

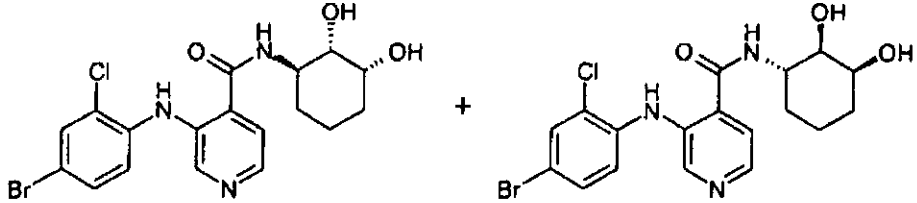
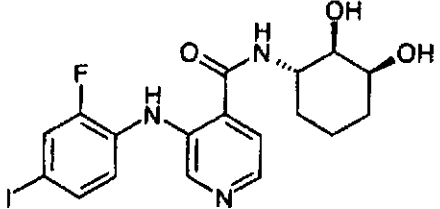
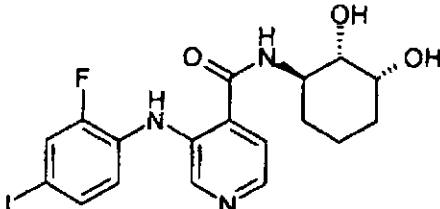
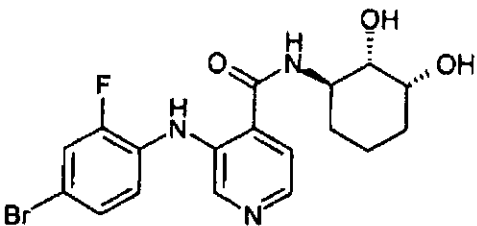
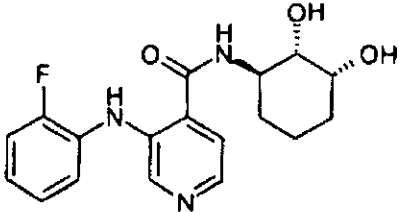
5

10

15

20

25

(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	

y sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables

del mismo.

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

10 6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque se usa como un medicamento.

7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque se emplea para tratar enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de MEK así como también enfermedades moduladas por la cascada de MEK en mamíferos.

15 8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7 o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque la enfermedad se selecciona del grupo que consiste de cáncer, inflamación, pancreatitis o enfermedad renal, dolor, hiperplasia benigna de la piel, restenosis, cáncer prostático, enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis de tumores, enfermedades de la piel seleccionadas de psoriasis, eczema y escleroderma, 20 diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma y sarcoma de Kaposi.

25 9. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal, solvato o

|||

profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de MEK así como también enfermedades
5 moduladas por la cascada de MEK en mamíferos.

10. El uso de conformidad con la reivindicación 9 en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste de cáncer, inflamación, pancreatitis o enfermedad renal, dolor, hiperplasia benigna de la piel, restenosis, cáncer
10 prostático, enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis de tumores, enfermedades de la piel seleccionadas de psoriasis, eczema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma y sarcoma de Kaposi.

11. Un método para tratar enfermedades relacionadas con la hiperactividad de MEK así como también enfermedades moduladas por la cascada de MEK en mamíferos, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto un
15 compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque la enfermedad se selecciona del grupo que consiste de cáncer, inflamación, pancreatitis o
20 enfermedad renal, dolor, hiperplasia benigna de la piel, restenosis, cáncer prostático, enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis de tumores, enfermedades de la piel seleccionadas de psoriasis, eczema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía

del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma y sarcoma de Kaposi.

13. Un conjunto (kit) caracterizado porque consiste de paquetes separados de

- 5 a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.

10

15

20

25

RESUMEN

La invención proporciona compuestos novedosos de acuerdo con la Fórmula (I), su manufactura y uso para el
5 tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como
cáncer, restenosis e inflamación.

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/051817

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/79 C07D213/81 A61K31/44 A61P29/00 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/045514 A (APPLIED RESEARCH SYSTEMS [NL]; ABEL ULRICH [DE]; DEPPE HOLGER [DE]; FE) 4 May 2006 (2006-05-04) cited in the application page 17 (last paragraph); abstract; claim 1; examples 61,82,113	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 2009

Date of mailing of the international search report

06/10/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Matés Valdivielso, J

115

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/051817

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006045514 A	04-05-2006	AR 051248 A1	03-01-2007
		AU 2005298932 A1	04-05-2006
		BR PI0518192 A	04-11-2008
		CA 2582247 A1	04-05-2006
		CN 101065358 A	31-10-2007
		JP 2008517024 T	22-05-2008
		KR 20070067727 A	28-06-2007
		US 2009093462 A1	09-04-2009
		ZA 200703912 A	25-09-2008

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SEEMANN, Joachim
EMD Serono Research Institute
One Technology Place
Rockland, MA 02370
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

03 March 2010 (03.03.2010)

Applicant's or agent's file reference

1199WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2009/051817

International filing date (day/month/year)

27 July 2009 (27.07.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant☐ the inventor☐ the agent☐ the common representative

Name and Address

MERCK SERONO S.A.
Centre Industriel
CH-1267 Coinsins, Vaud
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person☐ the name☐ the address☐ the nationality☐ the residence

Name and Address

MERCK PATENT GMBH
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office☐ the International Searching Authority☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority☒ the designated Offices concerned☐ the elected Offices concerned☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Blanc Veronique

e-mail PT03.PCT@WIPO.INT

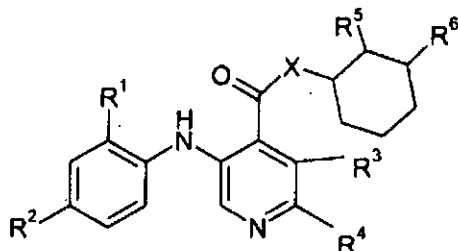
Telephone No. +41 22 338 74 03

Facsimile No. +41 22 338 82 70

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:	C07D 213/079
22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s)	MERCK PATENT GMBH
(30) Prioridad	(31)	Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		61/137,858		04/08/2008		US
					(72) Inventor(es)	ANDREAS GOUTOPOULOS Y OTROS
					(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:					04/03/2011
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					
	Fecha de presentación de la solicitud:					27/07/2009
	No. de solicitud PCT/US2009/051817					
					(87)	Publicación internacional
					Fecha:	11/02/2010
					N° publicación:	WO 2010/017051 A1
(54) Título: COMPUESTOS NOVEDOSOS DE FENILAMINO-ISONICOTINAMIDA						

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de la Fórmula (I)



y sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizado porque:

X es NH u O,
R¹ es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, SH o Hal,
R² es hidrógeno, metoxi, etoxi, acetileno, ciano, SH o Hal,
R³, R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, SH o Hal,
R⁵, R⁶ se seleccionan independientemente de OH, SH o NH₂ y Hal es F, Cl, Br o I.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque los radicales que no se especifican con mayor detalle tienen el significado indicado para la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, pero en el cual en la Subfórmula IA

X es NH,
R¹ es Hal, metilo o etilo,
R² es hidrógeno, Hal, metoxi o acetileno,
R³ es hidrógeno o Hal,
R⁴ es hidrógeno o Hal,
R⁵, R⁶ son OH,
Hal es F, Cl, Br o I,
en la Subfórmula IB
X es NH,
R¹ es Hal,
R² es hidrógeno o Hal,
R³ es hidrógeno o Hal,
R⁴ es hidrógeno o Hal,
R⁵, R⁶ son OH,
Hal es F, Cl, Br o I,
en la Subfórmula IC

X es NH,
R¹ es F, Cl, metilo o etilo,
R² es hidrógeno, I, Br, metoxi o acetileno,
R³ es hidrógeno o Hal,
R⁴ es hidrógeno o Hal,
R⁵, R⁶ son OH,
Hal es F, Cl, Br o I,
en la Subfórmula ID

X es NH,
R¹ es F, Cl, metilo o etilo,
R² es hidrógeno, I, Br, metoxi o acetileno,
R³ es hidrógeno o F,
R⁴ es hidrógeno o Cl,
R⁵, R⁶ son OH,
en la Subfórmula IE

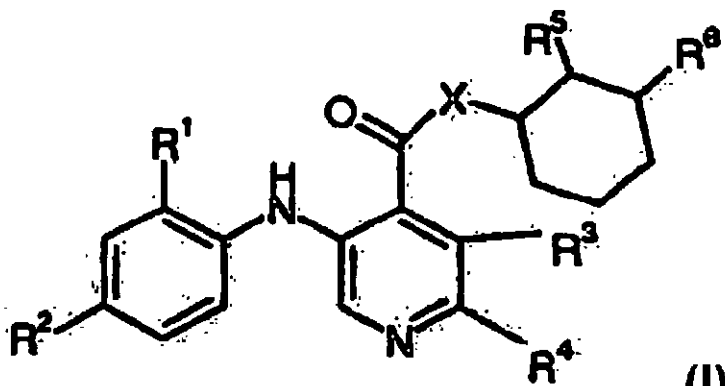
X es NH,
R¹ es F o Cl,
R² es I o Br,
R³ es hidrógeno o F,
R⁴ es hidrógeno o Cl,
R⁵, R⁶ son OH,
en la Subfórmula IF

X es NH,
R¹ es F o Cl,
R² es I o Br,
R³ es hidrógeno o F,
R⁴ es hidrógeno o Cl,
R⁵, R⁶ son OH,
en la Subfórmula IG

X es NH,
R¹ es F o Cl,
R² es I o Br,
R³ es hidrógeno,
R⁴ es hidrógeno,
R⁵, R⁶ son OH,
y en la Subfórmula IH

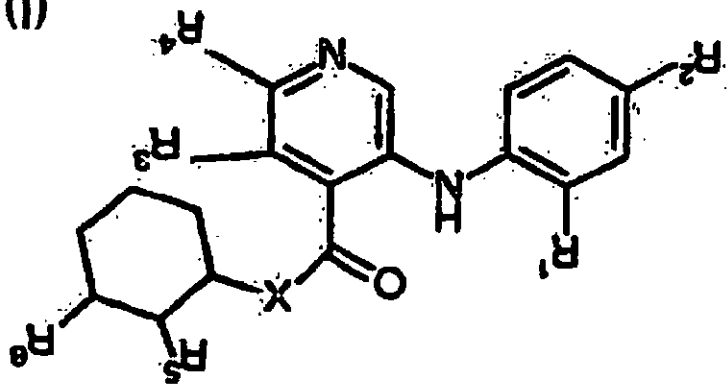
X es NH,
R¹ es F,
R² es I,
R³ es hidrógeno o F,
R⁴ es hidrógeno o Cl,
R⁵, R⁶ son OH,

y sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.



(I)

(I)



119

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 004462

Bogotá D.C., 17 de 2011 - 16:59:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745283	17/01/2011	49.592.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1.50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1611 TASA ANUAL A#OS 4 a 8 PARA MANTENIMIENTO DE PATENTE DE	301.000.00	301.000.00
				\$301.000.00

SON: **TRESCIENTOS UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011675- -00000-0000

Fecha: 2011-02-02 11:52:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

COLO: 09266-841-030-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 17 de 2011 - 16:59:38

120

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 006508

Bogotá D.C., Enero 25 de 2011 - 08:00:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745375	24/01/2011	57.157.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		118.000.00	118.000.00
				\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011675- -00000-0000

Fecha: 2011-02-02 11:52:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

COLO: 09266-841-030-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 25 de 2011 - 08:00:35

121

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 006509

Bogotá D.C., Enero 25 de 2011 - 08:00:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745375	24/01/2011	57.157.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	118.000.00	118.000.00
				\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011675- -00000-0000

Fecha: 2011-02-02 11:52:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

0020 09266-841-030-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 25 de 2011 - 08:00:35

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 006510

Bogotá D.C., Enero 25 de 2011 - 08:00:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745375	24/01/2011	57.157.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	118.000.00	118.000.00
				\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-011675-00000-0000
 Fecha: 2011-02-02 11:52:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

020:09266-841-030-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

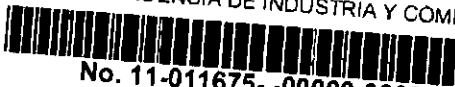
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 25 de 2011 - 08:00:35

123

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	ADMI
---	------

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011675-00000-0000

Fecha: 2011-02-02 11:52:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art.33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐