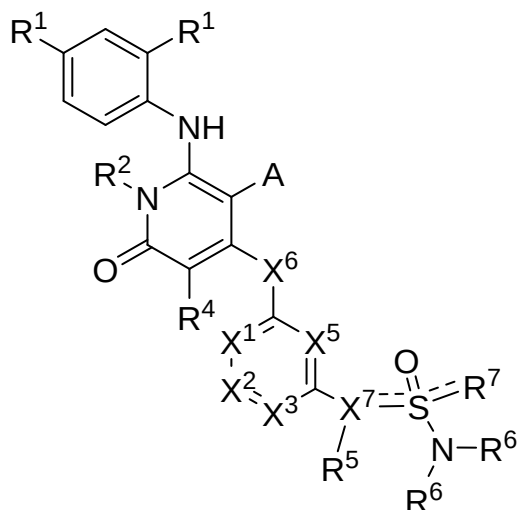


REIVINDICACIONES

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

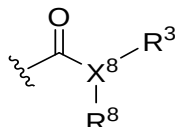
1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

cada  es independientemente un enlace simple o doble;



cada A es independientemente  o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;

X¹, X², X³ y X⁵ son independientemente CR¹ o N;

X⁶ es C(O), O o NH;

X⁷ es CH o N;

X⁸ es N u O; o cuando X⁸ es N, R³ y R⁸, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada R¹ es independientemente hidrógeno, deuterio, halo, -CN, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido;

R², R³, R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, C(2D)₃, OC(2D)₃, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀

opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido; o R⁵ está ausente cuando X⁷ es N que forma un enlace doble con el átomo de azufre;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno, deuterio, C(²D)₃, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, o ambos R⁶, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido o

R⁵ y R⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros; o

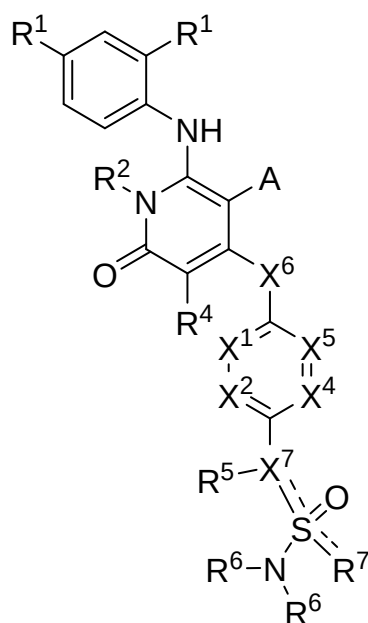
R⁵ y X⁵ o X³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo fusionado o anillo heteroaromático de 5-6 miembros;

R⁶ y X⁵ o X³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros; y

R⁷ es O o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

R⁸ está ausente, es hidrógeno, deuterio o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

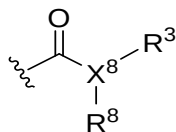
2. Un compuesto de Fórmula (II):



(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

cada  es independientemente un enlace simple o doble;



cada A es independientemente o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;

X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ son independientemente CR¹ o N;

X⁶ es O o NH;

X⁷ es CH o N;

X⁸ es N u O; o cuando X⁸ es N, R³ y R⁸, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada R¹ es independientemente hidrógeno, deuterio, halo, -CN; alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido;

R², R³, R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, C(2D)₃, OC(2D)₃, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido; o R⁵ está ausente cuando X⁷ es N que forma un enlace doble con el átomo de azufre; y

cada R⁶ es independientemente hidrógeno, deuterio, C(2D)₃, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, o ambos R⁶, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros o

R⁵ y R⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros; o

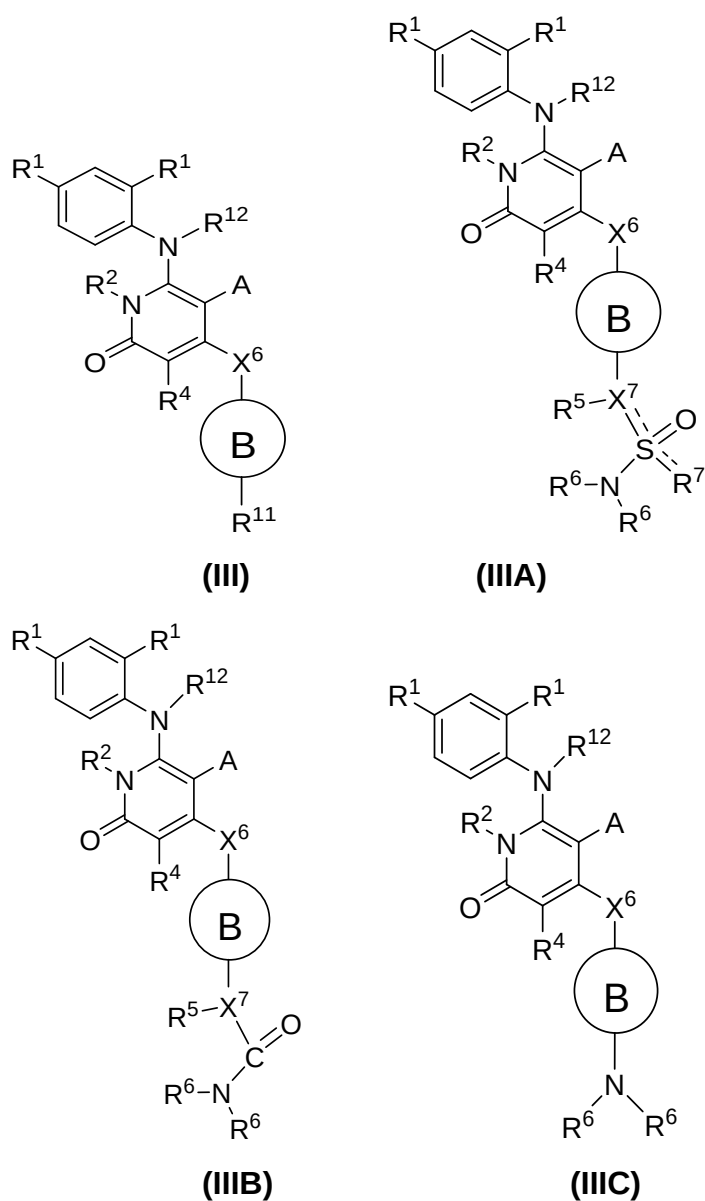
R⁵ y X² o X⁴, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo fusionado o anillo heteroaromático de 5-6 miembros;

R⁶ y X² o X⁴, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros;

R⁷ es O o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

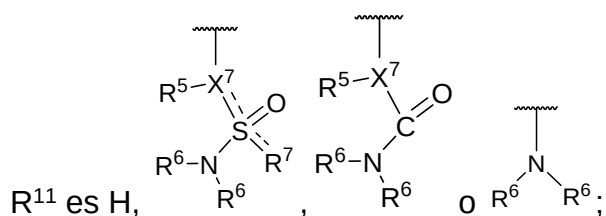
R⁸ está ausente, es hidrógeno, deuterio o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

3. Un compuesto de Fórmula (III), (IIIA), (IIIB) o (IIIC):

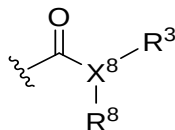


o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

El anillo B es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀ que tiene 1-4 heteroátomos N, S u O, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos N, S, u O o heteroarilo bicíclico de 6-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos N, S u O;



R^{12} es H o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido;



cada A es independientemente o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;

X^6 es C(O), O o NH;

X^7 es CH o N;

X^8 es N u O; o cuando X^8 es N, R^3 y R^8 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, halo, -CN, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido;

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, o arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido; o R^5 está ausente cuando X^7 es N que forma un enlace doble con el átomo de azufre;

cada R^6 es independientemente hidrógeno, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, o ambos R^6 , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, o

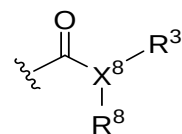
R^5 y R^6 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros;

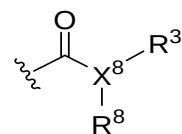
R^7 es O o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

R^8 está ausente, es hidrógeno o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X^1 , X^2 , X^3 y X^5 son CR¹.
5. El compuesto de la reivindicación 2, en donde X^1 , X^2 , X^4 y X^5 son CR¹.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^1 es hidrógeno, halo o alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R^1 es hidrógeno, flúor, cloro o metoxi.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde X^6 es O.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde X^6 es NH.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde X^7 es CH.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde X^7 es N.



12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde A es .
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde X^8 es N.
14. El compuesto de la reivindicación 12 o 13, en donde R^3 es cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido.
15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde R^3 es ciclopropilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido.
16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en donde R^8 es hidrógeno o alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido.
17. El compuesto de la reivindicación 16, en donde R^8 es hidrógeno o metilo.
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde R^1 es hidrógeno, halo o alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido.
19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R^1 es flúor o yodo.
20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde R^2 es alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido.
21. El compuesto de la reivindicación 20, en donde R^2 es metilo.
22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde R^3 es cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido.
23. El compuesto de la reivindicación 22, en donde R^3 es ciclopropilo.
24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde R^4 es alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido.
25. El compuesto de la reivindicación 24, en donde R^4 es metilo.

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R⁵ es hidrógeno.
27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde R⁶ es independientemente hidrógeno o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido.
28. El compuesto de la reivindicación 27, en donde cada R⁶ es independientemente hidrógeno o metilo.
29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde el compuesto es un compuesto seleccionado de los enumerados en la Tabla 1, Tabla 2 o Tabla 2B, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.
30. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
31. Un método para tratar un trastorno mediado por MEK, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una composición farmacéutica de la reivindicación 30, a un sujeto que lo necesite para tratar el trastorno.
32. El método de la reivindicación 31, en donde el trastorno es cáncer.
33. El método de la reivindicación 32, en donde el cáncer es un cáncer mutante K-Ras, un cáncer mutante B-Raf, un cáncer mutante N-Ras, un cáncer mutante C-Raf, un cáncer mutante NF1 y/o NF2, o cualquier combinación de estos.
34. El método de la reivindicación 32, en donde el cáncer se selecciona de cáncer broncopulmonar no microcítico (NSCLC), cáncer de páncreas, cáncer colorrectal (CRC), carcinoma uterino, carcinoma endometrial, cáncer de vejiga, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, cáncer de tiroides, melanoma, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), cáncer de ovario seroso de evolución lenta, neurofibroma y glioma.
35. Un método para tratar un cáncer en un paciente, que comprende administrar al paciente el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de la reivindicación 30.
36. Un método para inhibir la actividad de MEK, que comprende poner en contacto MEK o un complejo KSR-MEK o un complejo RAF-MEK con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una composición farmacéutica de la reivindicación 30, para inhibir la actividad de MEK.

