

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 428**

51 Int. Cl.:

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2011 E 11734220 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2588475**

54 Título: **Inhibidores de quinasas reguladoras de la señal de apoptosis**

30 Prioridad:

02.07.2010 US 361080 P

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

19.08.2015

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

CORKEY, BRITTON;

NOTTE, GREGORY y

ZABLOCKI, JEFF

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 543 428 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinasas reguladoras de la señal de apoptosis

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad inhibitoria enzimática, y a su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por ASK1, incluyendo trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas. La invención también se refiere a métodos para su preparación, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Antecedentes

15 Las cascadas de señalización de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) acoplan diversas rutas extracelulares e intracelulares a las respuestas apropiadas de estrés celular, incluyendo crecimiento, diferenciación, inflamación, y apoptosis celular (Kumar, S., Boehm, J., y Lee., J.C. (2003) *Nat. Rev. Drug Dis.* 2:717-726; Pimienta, G., y Pascual, J. (2007) *Cell Cycle*, 6: 2826-2632). Las MAPK existen tres grupos, MAP3K, MAP2K, y MAPK, que se activan secuencialmente. Las MAP3K responden directamente a señales ambientales y fosfororilan las MAP2K, que a su vez fosfororilan MAPK específicas. A continuación, las MAPK median la respuesta celular apropiada por fosforilación de sustratos celulares, incluyendo factores de transcripción que regulan la expresión génica.

La quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK1) es un miembro de la familia de las proteína quinasa quinasa quinasa activadas por mitógenos ("MAP3K") que activa la proteína quinasa N-terminal c-Jun ("JNK") y la quinasa MAP p38 (Ichijo, H., Nishida, E., Irie, K., Dijke, P. T., Saitoh, M., Moriguchi, T., Matsumoto, K., Miyazono, K., y Gotoh, Y. (1997) *Science*, 275, 90-94). ASK1 se activa mediante diversos estímulos que incluyen estrés oxidativo, especies reactivas de oxígeno (ROS), LPS, TNF- α , FasL, estrés ER, y aumento de las concentraciones intracelulares de calcio (Hattori, K., Naguro, I., Runchel, C., e Ichijo, H. (2009) *Cell Comm. Signal.* 7:1-10; Takeda, K., Noguchi, T., Naguro, I., e Ichijo, H. (2007) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 48: 1-8,27; Nagai, H., Noguchi, T., Takeda, K., e Ichijo, I. (2007) *J. Biochem. Mol. Biol.* 40:1-6). ASK1 experimenta una activación por autofosforilación en Thr838 en respuesta a estas señales y a su vez fosfororila las MAP2K, tales como MKK3/6 y MKK4/7, que a continuación fosfororilan y activan las MAPK p38 y JNK, respectivamente. ASK2 es una MAP3K relacionada que comparte un 45 % de homología de secuencia con ASK1 (Wang, X. S., Diener, K., Tan, T-H., y Yao, Z. (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 253, 33-37). Aunque la distribución tisular de ASK2 está restringida, se ha informado que en algunos tipos de células ASK1 y ASK2 interactúan y funcionan conjuntamente en un complejo proteico (Takeda, K., Shimosono, R., Noguchi, T., Umeda, T., Morimoto, Y., Naguro, I., Tobiume, K., Saitoh, M., Matsuzawa, A., e Ichijo, H. (2007) *J. Biol. Chem.* 282: 7522-7531; Iriyama, T., *et al.*, (2009) *Embo J.* 28: 843-853). En condiciones sin estrés, ASK1 se mantiene en un estado inactivo por unión a su Tiorredoxina (Trx) represora (Saitoh, M., Nishitoh, H., Fuji, M., Takeda, K., Tobiume, K., Sawada, Y., Kawabata, M., Miyazono, K., e Ichijo, H. (1998) *Embo J.* 17:2596-2606), y por asociación con AKT (Zhang, L., Chen, J. y Fu, H. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 96:8511-8515).

La fosforilación de la proteína ASK1 puede conducir a la apoptosis o a otras respuestas celulares dependiendo del tipo de célula. Se ha informado que la activación y señalización de ASK1 desempeña un papel importante en una amplia diversidad de enfermedades que incluyen trastornos neurodegenerativos, cardiovasculares, inflamatorios, autoinmunes, y metabólicos. Además, ASK1 se ha visto implicada en la mediación del daño a los órganos que sigue a isquemia y reperfusión del corazón, cerebro, y riñón (Watanabe *et al.*, (2005) *BBRC* 333, 562-567; Zhang *et al.*, (2003) *Life Sci* 74-37-43; Terada *et al.*, (2007) *BBRC* 364: 1043-49). Nuevas evidencias sugieren que ASK2, sola o en un complejo con ASK1, también puede desempeñar importantes papeles en enfermedades humanas. Por lo tanto, los agentes terapéuticos que funcionan como inhibidores de los complejos de señalización de ASK1 y ASK2 tienen el potencial de remediar o mejorar las vidas de los pacientes que padecen tales afecciones.

El documento de Publicación de Estados Unidos N° 2007/0276050 describe métodos para identificar inhibidores de ASK1 útiles para prevenir y/o tratar enfermedades cardiovasculares y métodos para prevenir y/o tratar enfermedades cardiovasculares en un animal. Los métodos comprenden administrar al animal un inhibidor de ASK1 y, opcionalmente, un compuesto hipertensor.

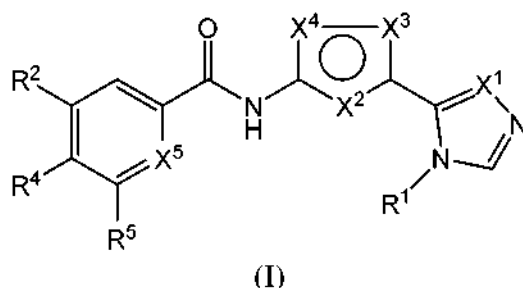
El documento de Publicación de Estados Unidos N° 2007/0167386 informa de un fármaco para al menos uno de la prevención y el tratamiento de insuficiencia cardíaca que contiene un compuesto que inhibe una expresión funcional de la proteína ASK1 en un cardiomiocito, y un método para analizar sistemáticamente el fármaco.

El documento de Patente WO2009027283 desvela compuestos de triazolopiridina, métodos para la preparación de los mismos métodos para tratar trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas.

El documento de Patente US 2009/0318425 desvela compuestos de tiazolopiridina como inhibidores de ASK1.

Sumario de la invención

Por lo tanto, la presente invención proporciona nuevos compuestos que funcionan como inhibidores de ASK1. En un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I):



en la que:

- 10 R¹ es alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, o heterociclilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre halo, oxo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, heterociclilo, fenilo, fenoxi, -C(O)-R⁶, -OC(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁶, -C(O)-N(R⁶)(R⁷), -N(R⁶)-C(O)-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-O-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)(R⁷), -CN, y -O-R⁶,
 15 en el que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, y fenoxi están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, y halo;
 en el que R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono; o R⁶ y R⁷ cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo;
 20 R² es arilo, heteroarilo, o heterociclilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, halo, oxo, haloalcoxi, -CN, -O-R⁶, -O-C(O)-R⁶, -O-C(O)-N(R⁶)(R⁷), -S-R⁶, -N(R⁶)(R⁷), -S(=O)-R⁶, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂-N(R⁶)(R⁷), -S(=O)₂-O-R⁶, -N(R⁶)-C(O)-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-O-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)(R⁷), -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁶, -C(O)-N(R⁶)(R⁷), y -N(R⁶)-S(=O)₂-R⁷, en el que el alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, oxo, -CN, y -O-R⁶;
 con la condición de que el resto heteroarilo o heterociclilo incluya al menos un átomo de nitrógeno en el anillo;
 30 R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, en el que alquilo, alcoxi, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, o cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono;
 X¹ y X⁵ son independientemente C(R³) o N, en el que cada R³ es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que el alquilo o cicloalquilo está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, oxo, -CF₃, -O-CF₃, -N(R⁶)(R⁷), -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁷, -C(O)-N(R⁶)(R⁷), -CN, y -O-R⁶;
 35 X², X³ y X⁴ son independientemente C(R³), N, O, o S;

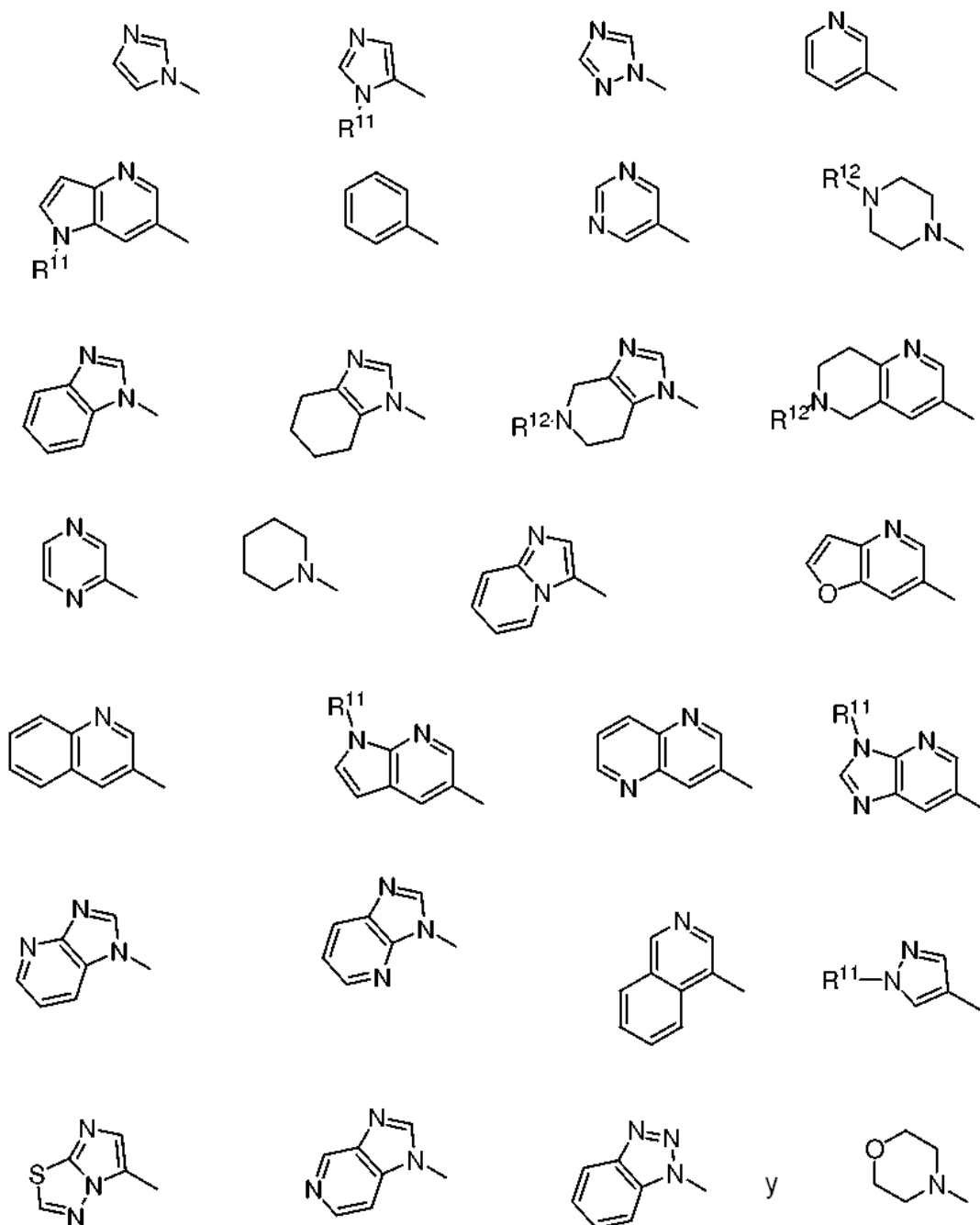
con la condición de que al menos uno de X², X³, y X⁴ es C(R³); y solo uno de X², X³, y X⁴ es O o S;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Las realizaciones preferentes de los compuestos del primer aspecto se exponen en las reivindicaciones 2 a 23.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un mamífero que es susceptible al tratamiento mediante un inhibidor de ASK1. Tales enfermedades incluyen trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares (incluyendo diabetes, nefropatía diabética, y otras complicaciones de la diabetes), enfermedades cardiorenales, incluyendo enfermedad renal, enfermedades fibróticas, enfermedades respiratorias (incluyendo EPOC, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), y lesión pulmonar aguda), enfermedades hepáticas agudas y crónicas, y enfermedades neurodegenerativas.

50 En un tercer aspecto, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Algunos ejemplos no limitantes de R² se muestran a continuación:



en los que:

5 R¹¹ es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo, en el que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o halo;

R¹² es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, -S(=O)-R⁶ o -S(=O)₂R⁶, en el que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o halo.

10 Una realización de la invención incluye los compuestos de Fórmula (I) en la que X¹ es N. Dentro de esta realización están los compuestos de Fórmula (I) en la que R¹ es alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono o cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y X⁵ es C(R³), en el que R³ es hidrógeno, halo, alquilo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Dentro de este grupo están los compuestos de Fórmula (I) en la que R² es heteroarilo opcionalmente sustituido, especialmente donde R² es imidazolilo o piridilo, estando ambos opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre halo, alquilo de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, alcoxi de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 átomos de carbono, y X² es C(R³) o N, y X³ y X⁴ son C(R³) o S.

15

Dentro de este subgrupo están los compuestos de Fórmula (I) en la que R es hidrógeno o metoxi y R¹ es cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono, X³ es S, X⁴ es C(H), y X⁵ es C(R³), en el que R³ es hidrógeno o metoxi.

- 5 Otra realización de la invención incluye los compuestos de Fórmula (I) en la que R¹ es alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, o cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y X⁵ es N. Dentro de esta realización están los compuestos de Fórmula (I) en la que R² es fenilo o heteroarilo, estando ambos opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre halo, alquilo de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, alcoxi de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,
10 particularmente donde X² es C(R³) o N, y X³ y X⁴ son C(R³) o S.

Dentro de este grupo está un subgrupo que incluye los compuestos de Fórmula (I) en la que R¹ es alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre hidroxilo, halo, cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, y fenilo, X² es CH, X³ es S, y X⁴ es CH.

15 Otro subgrupo incluye los compuestos de Fórmula (I) en la que R¹ es cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre hidroxilo, halo, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, y fenilo, X² es N, X³ es S, y X⁴ es CH.

20 Otro subgrupo incluye los compuestos de Fórmula (I) en la que R¹ es cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre hidroxilo, halo, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, y fenilo, X² es N, X³ es CH, y X⁴ es S.

Los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos que se nombran a continuación:

- 25 N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-4-fenilpicolinamida;
4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida;
- 30 N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
6-ciclopropil-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
- 35 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida;
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida;
- 40 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(1-feniletíl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida;
4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(3-hidroxiбутан-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida;
- 45 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxiбутан-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida;
6-ciclopropil-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
- N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
- 50 4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)picolinamida;
N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
- 55 N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)-6-metoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)benzamida;
- 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;
- 60 N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-4-(4-ciclopropil-5-metil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-4-(4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
- 65 N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-metoxibenzamida;

- N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2,4-dimetoxibenzamida;
- 5- (4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-2-metoxibenzamida;
- 5 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-2-metoxibenzamida;
- 4-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida;
- 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;
- 10 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-2-fluorobenzamida;
- (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;
- 15 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-2-fluorobenzamida;
- (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(2,2-dimetilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida;
- (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(2,2-dimetilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida;
- 20 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-metilpicolinamida;
- 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-5-metilpicolinamida;
- 25 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;
- 4-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida;
- (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-metil-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;
- 30 (S)-4-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-5-metil-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;
- 35 3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)benzamida;
- 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-2-metoxibenzamida;
- 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-2,4-dimetoxibenzamida;
- 40 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-2-fluorobenzamida;
- 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-2-fluoro-4-metoxibenzamida;
- 45 N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-metoxibenzamida;
- N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2,4-dimetoxibenzamida;
- N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-fluorobenzamida;
- 50 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-2-metoxibenzamida;
- 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-2,4-dimetoxibenzamida;
- 55 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-2-fluorobenzamida;
- 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-2-fluoro-4-metoxibenzamida;
- N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-metoxibenzamida;
- 60 N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2,4-dimetoxibenzamida;
- N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-fluorobenzamida; y
- 65 N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-fluoro-4-metoxibenzamida.

Descripción detallada de la invenciónDefiniciones y parámetros generales

5 Como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos y expresiones por lo general pretenden tener los significados que se exponen a continuación, excepto en la medida en la que el contexto en la que se usan lo indique de otro modo.

10 El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado ramificada o sin ramificar monorradical que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Este término se ejemplifica con grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo, y similares.

La expresión "alquilo sustituido" se refiere a:

15 1) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, (por lo general 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados entre el grupo que consiste en alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterocicloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que quede limitado por la definición de otro modo, todos los sustituyentes además pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o

20 2) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que se interrumpe con 1-10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) elegidos independientemente entre oxígeno, azufre y NR_a-, en el que R_a se elige entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo. Todos los sustituyentes además pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, o -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o

25 3) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y también se interrumpe con 1-10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) como se ha definido anteriormente.

30 La expresión "alquilo inferior" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado ramificada o sin ramificar monorradical que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Esta expresión se ejemplifica con grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, y similares.

35 La expresión "alquilo inferior sustituido" se refiere a alquilo inferior como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (por lo general 1, 2 o 3 sustituyentes), como se define para alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente que se interrumpe con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos como se define para alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y también se interrumpe con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos como se ha definido anteriormente.

40 El término "alquilenos" se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o sin ramificar, que tiene por lo general de 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, 1-10 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono). Este término se ejemplifica con grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-), y similares.

45 La expresión "alquilenos inferior" se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificada o sin ramificar, que por lo general tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

La expresión "alquilenos sustituido" se refiere a:

50 (1) un grupo alquilenos como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (por lo general 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterocicloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que quede limitado por la definición de otro modo, todos los sustituyentes además pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o

55 (2) un grupo alquilenos como se ha definido anteriormente que se interrumpe con 1-10 grupos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos) elegidos independientemente entre -O-, -S-, sulfonilo, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N-, y -NR_a-, en el que R_a se elige entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y

heterociclilo; o

(3) un grupo alquileo como se ha definido anteriormente se tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y también se interrumpe con 1-10 grupos como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos de alquileos sustituidos son clorometileno (-CH(Cl)-), aminoetileno (-CH(NH₂)CH₂-), metilaminoetileno (-CH(NHMe)CH₂-), isómeros de 2-carboxipropileno (-CH₂CH(CO₂H)CH₂-), etoxietilo (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-), etilmetilaminoetileno (-CH₂CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂-), 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)etano (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-), y similares.

El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquileo, en el que arilo y alquileo se definen en el presente documento. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Tales grupos aralquilo se ejemplifican con bencilo, feniletilo, 3-(4-metoxi-fenil)propilo, y similares.

El término "alcoxi" se refiere al grupo R-O-, en el que R es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R es un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alquileo opcionalmente sustituido, alquileo opcionalmente sustituido; o cicloalquileo opcionalmente sustituido, en el que alquilo, alquileo, alquileo, cicloalquilo y cicloalquileo son como se definen en el presente documento. Los grupos alcoxi habituales son alquil-O- e incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares.

La expresión "alcoxi inferior" se refiere al grupo R-O- en el que R es alquilo inferior opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente. Esta expresión se ejemplifica con grupos tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi, y similares.

El término "alquilitio" se refiere al grupo R-S-, en el que R es como se ha definido para alcoxi.

El término "alquileo" se refiere a un monorrádical de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o sin ramificar que por lo general tiene de 2 a 20 átomos de carbono (más habitualmente de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 dobles enlaces carbono-carbono, por ejemplo 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos alquileo habituales incluyen etenilo (o vinilo, es decir -CH=CH₂), 1-propileno (o alilo, -CH₂CH=CH₂), isopropileno (-C(CH₃)=CH₂), biciclo[2.2.1]hepteno, y similares. En el caso en el que el alquileo se une a nitrógeno, el doble enlace no puede estar en posición alfa con respecto al nitrógeno.

La expresión "alquileo inferior" se refiere a alquileo como se ha definido anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

La expresión "alquileo sustituido" se refiere a un grupo alquileo como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (por lo general 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquileo, alquileo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquileo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, arilitio, heteroarilitio, heterociclitio, tiol, alquilitio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterocicloxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que quede limitado por la definición de otro modo, todos los sustituyentes además pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "alquileo" se refiere a un monorrádical de un hidrocarburo insaturado, que tiene por lo general de 2 a 20 átomos de carbono (más habitualmente de 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene por ejemplo 1, 2 o 3 triples enlaces carbono-carbono. Los grupos alquileo habituales incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (o propinilo, -C≡CCH₃), y similares. En el caso en el que el alquileo se une a nitrógeno, el triple enlace no puede estar en posición alfa con respecto al nitrógeno.

La expresión "alquileo sustituido" se refiere a un grupo alquileo como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (por lo general 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquileo, alquileo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquileo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, arilitio, heteroarilitio, heterociclitio, tiol, alquilitio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterocicloxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que quede limitado por la definición de otro modo, todos los sustituyentes además pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o en el que ambos grupos R se unen para formar un grupo

heterocíclico (por ejemplo, morfolino). A menos que quede limitado por la definición de otro modo, todos los sustituyentes además pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

5 El término "éster" o "carboxiéster" se refiere al grupo -C(O)OR, en el que R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, que puede estar además opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, o -S(O)_nRa, en el que Ra es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

10 El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, o -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

15 El término "aciloxi" se refiere a los grupos -OC(O)-alquilo, -OC(O)-cicloalquilo, -OC(O)-arilo, -OC(O)-heteroarilo, y -OC(O)-heterociclilo. A menos que quede limitado por la definición de otro modo, todos los sustituyentes además pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

20 El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo), o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo, fluorenilo, y antrilo). Los arilos habituales incluyen fenilo, fluorenilo, naftilo, antrilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y similares.

25 A menos que quede limitado por la definición para el sustituyente arilo, tales grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (por lo general 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterocicloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que quede limitado por la definición de otro modo, todos los sustituyentes además pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

35 El término "ariloxi" se refiere al grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha definido anteriormente, e incluye grupos arilo opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente. El término "ariltio" se refiere al grupo R-S-, en el que R es como se ha definido para arilo.

40 El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

45 El término "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR en el que cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo con la condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo -Y-Z, en el que Y es alqueno opcionalmente sustituido y Z es alqueno, cicloalqueno, o alquino. A menos que quede limitado por la definición de otro modo, todos los sustituyentes además pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

50 El término "carboxialquilo" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-cicloalquilo, en los que alquilo y cicloalquilo son como se definen en el presente documento, y pueden estar además opcionalmente sustituidos con alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, o -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

55 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclico de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados o unidos por puente. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y similares, o estructuras de múltiples anillos tales como adamantanilo, y biciclo[2.2.1]heptano, o grupos alquilo cíclico a los que se fusiona un grupo arilo, por ejemplo indano, y similares.

60 La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (por lo general 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterocicloxi, hidroxiamino,

- alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. La expresión "cicloalquilo sustituido" también incluye grupos cicloalquilo en los que uno o más de los átomos de carbono anulares del grupo cicloalquilo es un grupo carbonilo (es decir un átomo de oxígeno es oxo en el anillo). A menos que quede limitado por la definición de otro modo, todos los sustituyentes además pueden estar opcionalmente sustituidos con
- 5 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.
- El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro, y yodo.
- 10 El término "haloalquilo" se refiere a alquilo de 1-6 átomos de carbono sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de halo.
- El término "acilo" representa el grupo -C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 15 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno, y azufre dentro de al menos un anillo.
- 20 El término "heteroarilo" es genérico para las expresiones "heteroarilo aromático" y "heteroarilo parcialmente saturado".
- La expresión "heteroarilo aromático" se refiere a un heteroarilo en el que al menos un anillo es aromático. Ejemplos de heteroarilos aromáticos incluyen piridilo, tienilo, furanilo, pirimidilo, imidazolilo, imidazopiridilo, piranilo, pirazolilo, pirazolopiridilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, benzotienilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, isoindolilo, benzotriazolilo, purinilo, tianftenilo y pirazinilo.
- 25 La expresión "heteroarilo parcialmente saturado" se refiere a un heteroarilo que tiene una estructura equivalente a un heteroarilo aromático subyacente que tiene saturados uno o más dobles enlaces en un anillo aromático del heteroarilo aromático subyacente. Ejemplos de heteroarilos parcialmente saturados incluyen dihidropirrol, dihidropiridina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina, y similares.
- 30 A menos que quede limitado por la definición para el sustituyente heteroarilo, tales grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes (por lo general 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo (un éster de alquilo), ariltio, heteroarilo, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, aralquilo, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterocicloxilo, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-
- 35 alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que quede limitado por la definición de otro modo, todos los sustituyentes además pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Tales grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizino, benzotiazolilo, o benzotienilo). Los ejemplos de heterociclitos y heteroarilos con nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, quinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, y similares así como compuestos de heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.
- 40 El término "heteroariloxi" se refiere al grupo heteroaril-O-.
- El término "heterociclitio" se refiere a un grupo monorrádical saturado o parcialmente insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados o unidos por puente, que tienen de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos, preferentemente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo, y/o oxígeno
- 45 dentro del anillo. Los grupos heterocíclicos pueden tener un solo anillo o múltiples anillos condensados, e incluyen tetrahidrofuranilo, morfolino, piperidinilo, piperazino, dihidropiridino, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol, benzo[d]imidazol, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina, y similares.
- 60 A menos que quede limitado por la definición para el sustituyente heterocíclico, tales grupos heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5, y preferentemente 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterocicloxilo, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que quede limitado por la definición de otro modo, todos los sustituyentes además pueden estar opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo,
- 65

aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "tiol" se refiere al grupo $-\text{SH}$.

5

La expresión "alquiltio sustituido" se refiere al grupo $-\text{S}$ -alquilo sustituido.

El término "heteroariltio" se refiere al grupo $-\text{S}$ -heteroarilo en el que el grupo heteroarilo es como se ha definido anteriormente incluyendo grupos heteroarilo opcionalmente sustituido como también se ha definido anteriormente.

10

El término "sulfóxido" se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo. "Sulfóxido sustituido" se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, en el que R es alquilo sustituido, arilo sustituido, o heteroarilo sustituido, como se define en el presente documento.

15

El término "sulfona" se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo. "Sulfona sustituida" se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, en el que R es alquilo sustituido, arilo sustituido, o heteroarilo sustituido, como se define en el presente documento.

20

El término "ceto" se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})-$. El término "tiocarbonilo" se refiere al grupo $-\text{C}(\text{S})-$. El término "carboxi" se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$. El término "oxo" se refiere a $=\text{O}$.

"Opcional" u "opcionalmente" se refiere a que el suceso o circunstancia que se describe posteriormente se puede producir o no, y que la descripción incluye casos en los que se produce dicho suceso circunstancia y casos en los que no se produce.

25

Un grupo "sustituido" incluye realizaciones en las que un sustituyente monorrádical se une a un solo átomo del grupo sustituido (por ejemplo, formando una ramificación), y también incluye realizaciones en las que el sustituyente puede ser un grupo de unión por puente dirradical unido a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, formando de este modo un anillo condensado en el grupo sustituido.

30

Un compuesto de una Fórmula dada (por ejemplo, el "compuesto de Fórmula (I)") pretende incluir los compuestos de la invención como se desvelan, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, hidratos, y polimorfos de tales compuestos. Además, los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos, y se pueden producir como una mezcla racémica o como enantiómeros o diaestereoisómeros individuales. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de una Fórmula dada depende del número de centros asimétricos presentes (existen 2^n estereoisómeros posibles en los que n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales se pueden obtener por resolución de una mezcla racémica o no racémica de un compuesto intermedio en alguna etapa apropiada de la síntesis, o por resolución del compuesto por medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (que incluyen enantiómeros y diaestereoisómeros individual) así como las mezclas de estereoisómeros racémicas y no racémicas se incluyen dentro del alcance de la presente invención, todas las cuales se pretende que estén representadas con las estructuras de la presente memoria descriptiva a menos que se indique específicamente de otro modo.

35

40

45

La invención también incluye compuestos de Fórmula I en la que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplazan con deuterio, en la que n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos presentan un aumento de la resistencia al metabolismo, y por lo tanto son útiles para aumentar la vida media de cualquier compuesto de Fórmula I cuando se administra a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5 (12): 524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo usando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos se han reemplazado con deuterio.

50

Los "isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular.

55

Los "estereoisómeros" son isómeros que se diferencian solamente en la forma en la que los átomos se colocan en el espacio.

Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla a 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado.

60

Los "diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

65

Cualquier fórmula de la estructura dada en el presente documento, incluyendo los compuestos de Fórmula I, también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente

documento excepto en la que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como, pero no se limitan a, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , y ^{125}I . Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención son, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C . Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de reacción cinética, técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de un solo fotón (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de tejido en fármaco o sustrato, o en tratamientos radiactivos de pacientes.

Los compuestos terapéuticos de la invención marcados con deuterio o sustituidos presentan un aumento de las propiedades DMPK (metabolismo de fármacos y farmacocinética), con relación a la distribución, metabolismo, y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor vida media *in vivo* o menos requisitos de dosificación. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios con PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente realizando los procedimientos que se desvelan en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen a continuación por sustitución de un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible para un reactivo marcado no isotópicamente. Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos o un aumento del índice terapéutico. En este contexto se entiende que el deuterio se contempla como un sustituyente en el compuesto de fórmula (I).

La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente el deuterio, se puede definir mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente invención, cualquier átomo no designado de forma específica como un isótopo particular, pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique de otro modo, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de la presente invención, cualquier átomo designado de forma específica como deuterio (D) pretende representar deuterio.

La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R S de Cahn Ingold Prelog. Cuando el compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar con cualquiera de R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se designan como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levógira) en la que estos rotan el plano de la luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para realizar el tratamiento, como se define a continuación, cuando se administra a un mamífero con necesidad de tal tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto y el estado de la enfermedad que se está tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad del estado de la enfermedad, la forma de administración y similares, que puede determinar fácilmente un experto habitual en la materia.

El término "tratamiento" o "tratar" se refiere a cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, que incluye:

- (i) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de enfermedad no se desarrollen;
- (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o
- (iii) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos.

En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas por medio de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a las sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente o de otro modo no deseables. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, solamente a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquil aminas, dialquil aminas, trialquil aminas, alquil aminas sustituidas, di(alquil sustituido) aminas, tri(alquil sustituido) aminas, alquenil aminas, dialquenil aminas, trialquenil aminas, alquenil aminas sustituidas, di(alquenil sustituido) aminas, tri(alquenil sustituido) aminas, cicloalquil aminas, di(cicloalquil) aminas, tri(cicloalquil) aminas, cicloalquil aminas sustituidas, cicloalquil aminas disustituidas, cicloalquil aminas trisustituidas, cicloalquenil aminas, di(cicloalquenil) aminas, tri(cicloalquenil) aminas, cicloalquenil aminas sustituidas, cicloalquenil aminas disustituidas, cicloalquenil aminas trisustituidas, aril aminas, diaril aminas, triaril aminas, heteroaril aminas, diheteroaril aminas, triheteroaril aminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di y triaminas mixtas en las que al menos dos de los sustituyentes

en la amina son diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y similares. También se incluyen aminas en las que dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno del grupo amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo.

5 Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, solamente a modo de ejemplo, isopropilamina, trimetil amina, dietil amina, tri(iso-propil) amina, tri(n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfina, N-etilpiperidina, y similares.

10 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico, y similares.

20 Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto en la medida en la que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar en las composiciones principios activos complementarios.

25 "Enfermedades coronarias" o "enfermedades cardiovasculares" se refieren a enfermedades del sistema cardiovascular que surgen de uno cualquiera o más de uno de, por ejemplo, insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca sistólica), insuficiencia cardíaca aguda, isquemia, isquemia recurrente, infarto de miocardio, arritmias, angina de pecho (incluyendo angina de pecho inducida por ejercicio, angina de pecho variable, angina de pecho estable, angina de pecho inestable),
30 síndrome coronario agudo, diabetes, y claudicación intermitente.

"Claudicación intermitente" se refiere al dolor asociado con la enfermedad arterial periférica. La "enfermedad arterial periférica" o PAD es un tipo de enfermedad vascular periférica oclusiva (PVD). La PAD afecta a las arterias fuera del corazón y el cerebro. El síntoma más habitual de la PAD son calambres dolorosos en las caderas, muslos, o pantorrillas cuando se camina, se suben escaleras, o se hace ejercicio. El dolor se denomina claudicación intermitente. Cuando se enumeran los síntomas de la claudicación intermitente, pretenden incluir tanto PAD como PVD.

40 Arritmia se refiere a cualquier ritmo cardíaco anómalo. Bradicardia se refiere a un ritmo cardíaco anormalmente lento mientras que taquicardia se refiere a un ritmo cardíaco anormalmente rápido. Como se usa en el presente documento, el tratamiento de la arritmia pretende incluir el tratamiento de taquicardias supraventriculares tales como fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia por reentrada en el nódulo AV, taquicardia auricular y las taquicardias ventriculares (VT), incluyendo taquicardia ventricular idiopática, fibrilación ventricular, síndrome de preexcitación y Torsade de Pointes (TdP).

45 Cuando en el presente documento se describe que un grupo determinado (resto) se une a un segundo grupo y el sitio de unión no es explícito, el grupo dado se puede unir en cualquier sitio disponible del grupo dado a cualquier sitio disponible del segundo grupo. Por ejemplo, un "fenilo sustituido con alquilo inferior", en el que los sitios de unión no son explícitos, puede tener cualquier sitio disponible del grupo alquilo inferior unido a cualquier sitio disponible del grupo fenilo. En este sentido, un "sitio disponible" es un sitio del grupo en el que un hidrógeno del grupo se puede sustituir con un sustituyente.

50 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a adecuado para su uso en preparaciones farmacéuticas, considerado generalmente como seguro para tal uso, oficialmente aprobado por una agencia reguladora de un gobierno nacional o estatal para tal uso, o que se enumera en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida generalmente para uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

60 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o vehículo, otro ingrediente o combinación de ingredientes que proporcionan solos o en conjunto un excipiente o vehículo con el que se formula y/o se administra un compuesto o compuestos de la invención, y en el que cada ingrediente o el excipiente como un todo es farmacéuticamente aceptable.

65 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que puede aumentar la actividad farmacológica deseada. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, sales metálicas y sales de amina. Ejemplos de sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido

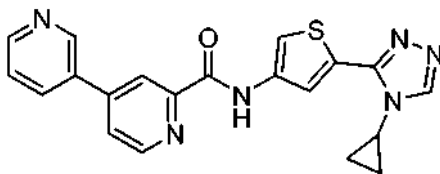
fosfórico. Ejemplos de sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido o-(4-hidroxi-benzoil)-benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietano-sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilénbis(3-hidroxi-2-naftoico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetil-acético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácidos hidroxi-naftoicos, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico. Ejemplos de sales metálicas incluyen sales con iones de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, hierro, y cinc. Ejemplos de sales de amina incluyen sales con amoníaco y bases nitrogenadas orgánicas lo suficientemente fuertes como para formar sales con ácidos carboxílicos.

"Profármaco" es un compuesto que, después de su administración *in vivo*, se metaboliza mediante una o más etapas o procesos o se convierte de otro modo en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, el compuesto farmacéuticamente activo se modifica de modo que el compuesto activo se regenerará mediante procesos metabólicos. El profármaco se puede diseñar para que altere la estabilidad metabólica las características de transporte de un fármaco, para enmascarar efectos secundarios o toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de los procesos farmacodinámicos y el metabolismo farmacológico *in vivo*, los expertos en esta materia, una vez que se conoce un compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar profármacos del compuesto (véase, por ejemplo, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392).

"Polimorfo" se refiere a las diferentes formas cristalinas de un compuesto, que resultan de la posibilidad de al menos dos disposiciones diferentes de las moléculas del compuesto en el estado sólido. Los polimorfos de un compuesto dado tendrán una estructura cristalina diferente pero serán idénticos en estado de líquido o vapor. Las diferentes formas polimórficas de una sustancia dada pueden diferenciarse entre sí con respecto a una o más propiedades físicas, tales como solubilidad y disociación, densidad real, forma del cristal, comportamiento de compactación, propiedades de flujo, y/o estabilidad en el estado sólido.

Nomenclatura

Los nombres de los compuestos de la presente invención se proporcionan usando ChemBioDraw Ultra 11. Otros compuestos o radicales se pueden nombrar con nombres comunes, o con nombres sistemáticos o no sistemáticos. La nomenclatura y la numeración de los compuestos de la invención se ilustran con un compuesto representativo de Fórmula (I)



que se denomina:

N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiófen-3-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida.

Terapia de combinación

Los pacientes con problemas coronarios que se están tratando para un suceso por enfermedad cardiovascular aguda mediante la administración de inhibidores de ASK1 a menudo presentan enfermedades o afecciones que se benefician del tratamiento con otros agentes terapéuticos. Estas enfermedades o afecciones pueden ser de naturaleza cardiovascular o pueden estar relacionadas con trastornos pulmonares, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales y similares. Además, algunos pacientes con problemas coronarios que se están tratando para un suceso por enfermedad cardiovascular aguda mediante la administración de un inhibidor de ASK1 presentan afecciones que se pueden beneficiar del tratamiento con agentes terapéuticos que son antibióticos, analgésicos, y/o antidepresivos y agentes antiansiedad.

Algunas enfermedades afecciones relacionadas con el sistema cardiovascular que se pueden beneficiar de un tratamiento de combinación de inhibidores de ASK1 con otros agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, angina de pecho, incluyendo angina de pecho estable, angina de pecho inestable (UA), angina de pecho inducida por el ejercicio, angina variable, arritmias, claudicación intermitente, infarto de miocardio que incluye infarto de

miocardio no STE (NSTEMI), insuficiencia cardiaca que incluye insuficiencia cardiaca congestiva (o crónica), insuficiencia cardiaca aguda, o isquemia recurrente.

5 Algunos agentes terapéuticos adecuados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular incluyen agentes antiangina de pecho, agentes para la insuficiencia cardiaca, agentes antitrombóticos, agente antiarrítmicos, agentes antihipertensores, y agentes para la reducción de lípidos.

10 La coadministración de inhibidores de ASK1 con agentes terapéuticos adecuados para el tratamiento de afecciones relacionadas con el sistema cardiovascular permite la mejora de la terapia de cuidados convencionales que el paciente está recibiendo en la actualidad.

15 Algunos agentes antiangina de pecho incluyen beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, y nitratos. Los beta lo que antes reducen la necesidad de oxígeno del corazón reduciendo su carga de trabajo dando como resultado una disminución del ritmo cardíaco y contracción cardiaca menos vigorosa. Algunos ejemplos de beta-bloqueantes incluyen acebutolol (Sectral), atenolol (Tenormin), betaxolol (Kerlone), bisoprolol/hidroclorotiazida (Ziac), bisoprolol (Zebeta), carteolol (Cartrol), esmolol (Brevibloc), labetalol (Normodyne, Trandate), metoprolol (Lopressor, Toprol XL), nadolol (Corgard), propranolol (Inderal), sotalol (Betapace), y timolol (Blocadren).

20 Los nitratos dilatan las arterias y las venas aumentando de ese modo el flujo de sangre coronaria y disminuyendo la presión sanguínea. Algunos ejemplos de nitratos incluyen nitroglicerina, parches de nitrato, dinitrato de isosorbida, y 5-mononitrato de isosorbida.

25 Los bloqueantes de los canales de calcio evitan el flujo normal de calcio en las células del corazón y de los vasos sanguíneos haciendo que los vasos sanguíneos a relajen aumentando de este modo el suministro de sangre y oxígeno al corazón. Algunos ejemplos de bloqueantes de los canales de calcio incluyen amlodipina (Norvasc, Lotrel), bepridilo (Vascor), diltiazem (Cardizem, Tiazac), felodipina (Plendilo), nifedipina (Adalat, Procardia), nimodipina (Nimotop), nisoldipina (Sular), verapamilo (Calan, Isoptin, Verelan), y nicardipina.

30 Algunos agentes usados para tratar la insuficiencia cardiaca incluyen agentes diuréticos, inhibidores de ACE, vasodilatores, y glicósidos cardiacos. Los agentes diuréticos eliminan el exceso de fluidos en los tejidos en circulación aliviando de este modo muchos de los síntomas de la insuficiencia cardiaca. Algunos ejemplos de agentes diuréticos incluyen hidroclorotiazida, metolazona (Zaroxolyn), furosemida (Lasix), bumetanida (Bumex), espironolactona (Aldactone), y eplerenona (Inspra).

35 Los inhibidores de enzimas que convierten la angiotensina (ACE) reducen la carga de trabajo del corazón mediante la expansión de los vasos sanguíneos y disminuyendo la resistencia al flujo sanguíneo. Algunos ejemplos de inhibidores de ACE incluyen benazeprilo (Lotensin), captoprilo (Capoten), enalaprilo (Vasotec), fosinopril (Monopril), lisinopril (Prinivil, Zestril), moexiprilo (Univasc), perindopril (Aceon), quinapril (Accupril), ramipril (Altace), y trandolapril (Mavik).

40 Los vasodilatadores reducen la presión en los vasos sanguíneos haciendo que se relajen y se expandan. Algunos ejemplos de vasodilatadores incluyen hidralazina, diazóxido, prazosina, clonidina, y metildopa. Los inhibidores de ACE, nitratos, activadores de los canales de potasio, y bloqueantes de los canales de calcio también actúan como vasodilatadores.

45 Los glicósidos cardiacos son compuestos que aumentan la fuerza de las contracciones del corazón. Estos compuestos fortalecen la capacidad de bombeo del corazón y mejoran la actividad irregular de los latidos del corazón. Algunos ejemplos de glicósidos cardiacos incluyen digitalina, digoxina, y digitoxina.

50 Los agentes antitrombóticos inhiben la capacidad de coagulación de la sangre. Existen tres tipos principales de agentes antitrombóticos - inhibidores plaquetarios, anticoagulantes, y agentes trombolíticos.

55 Los inhibidores plaquetarios inhiben la actividad de coagulación de las plaquetas, reduciendo de este modo la procuración en las arterias. Algunos ejemplos de inhibidores plaquetarios incluyen ácido acetilsalicílico (aspirina), ticlopidina, clopidogrel (plavix), dipiridamol, cilostazol, persantina sulfpirazona, dipiridamol, indometacina, e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, tales como abciximab, tirofiban, y eptifibatida (Integrelin). Beta bloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio también tienen efecto de inhibición de las plaquetas.

60 Los anticoagulantes evitan que los coágulos sanguíneos crezcan hasta un tamaño mayor y evitan la formación de nuevos coágulos. Algunos ejemplos de anticoagulantes incluyen bivalirudina (Angiomax), warfarina (Coumadin), heparina sin fraccionar, heparina de bajo peso molecular, danaparoid, lepirudina, y argatroban.

65 Los agentes trombolíticos actúan descomponiendo un coágulo sanguíneo existente. Algunos ejemplos de agentes trombolíticos incluyen estreptoquinasa, uroquinasa, y tenecteplasa (TNK), e inhibidor del plasminógeno de tejidos (t-PA).

Los agentes antiarrítmicos se usan para tratar trastornos de la frecuencia y el ritmo cardiacos. Algunos ejemplos de agentes antiarrítmicos incluyen amiodarona, quinidina, procainamida, lidocaína, y propafenona. Como agentes antiarrítmicos también se usan glicósidos cardiacos y beta bloqueantes.

- 5 Los agentes antihipertensores se usan para tratar la hipertensión, una afección en la que la presión sanguínea es coherentemente más elevada de lo normal. La hipertensión se asocia con muchos aspectos de la enfermedad cardiovascular, incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva, aterosclerosis, y formación de coágulos.

10 Los ejemplos de agentes antihipertensores incluyen antagonistas alfa-1-adrenérgicos, tales como prazosina (Minipress), mesilato de doxazosina (Cardura), clorhidrato de prazosina (Minipress), prazosina, politiazida (Minizide), y clorhidrato de terazosina (Hytrin); antagonistas beta-adrenérgicos, tales como propranolol (Inderal), nadolol (Corgard), timolol (Blocadren), metoprolol (Lopressor), y pindolol (Visken); agonistas de alfa-adrenoceptores centrales, tales como clorhidrato de clonidina (Catapres), clorhidrato de clonidina y clortalidona (Clorpres, Combipres), Acetato de guanabenz (Wytensin), clorhidrato de guanfacina (Tenex), metildopa (Aldomet), metildopa y clorotiazida (Aldoclor), metildopa e hidrocortiazida (Aldoril); antagonistas alfa/beta-adrenérgicos combinados, tales como labetalol (Normodyne, Trandate), Carvedilol (Coreg); agentes bloqueantes de neuronas adrenérgicas, tales como guanetidina (Ismelin), reserpina (Serpasil); antihipertensores que actúan sobre el sistema nervioso central, tales como clonidina (Catapres), metildopa (Aldomet), guanabenz (Wytensin); agentes anti-angiotensina II; inhibidores de ACE, tales como perindoprilol (Aceon) captoprilol (Capoten), enalaprilol (Vasotec), lisinoprilol (Prinivil, Zestril); antagonistas de receptores de angiotensina-II, tales como Candesartán (Atacand), Eprosarán (Teveten), Irbesartán (Avapro), Losartán (Cozaar), Telmisartán (Micardis), Valsartán (Diovan); bloqueantes de canales de calcio, tales como verapamilol (Calan, Isoptin), diltiazem (Cardizem), nifedipina (Adalat, Procardia); agentes diuréticos; vasodilatadores directos, tales como nitroprusiato (Nipride), diazóxido (Hyperstat IV), hidralazina (Apresoline), minoxidilol (Loniten), verapamilol; y activadores de los canales de potasio, tales como aprikalim, bimakalim, cromakalim, emakalim, nicorandilol, y pinacidilol.

30 Los agentes reductores de lípidos se usan para reducir las cantidades de colesterol o azúcares grasos presentes en la sangre. Los ejemplos de agentes reductores de lípidos incluyen bezafibrato (Bezalip), ciprofibrato (Modalim), y estatinas, tales como atorvastatina (Lipitor), fluvastatina (Lescol), lovastatina (Mevacor, Altocor), mevastatina, pitavastatina (Livalo, Pitava) pravastatina (Lipostat), rosuvastatina (Crestor), y simvastatina (Zocor).

35 Los pacientes con necesidad del inhibidor de ASK1 a menudo padecen afecciones médicas secundarias tales como una o más de un trastorno metabólico, un trastorno pulmonar, un trastorno vascular periférico, o un trastorno gastrointestinal. Tales pacientes se pueden beneficiar del tratamiento de una terapia de combinación que comprende administrar al paciente los compuestos de la invención en combinación con al menos un agente terapéutico.

40 Trastorno pulmonar se refiere a cualquier enfermedad o afección relacionada con los pulmones. Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, y enfisema.

45 Los ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos pulmonares incluyen broncodilatadores que incluyen agonistas beta2 y anticolinérgicos, corticosteroides, y suplementos electrolíticos. Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos pulmonares incluyen epinefrina, terbutalina (Brethaire, Bricanilo), albuterol (Proventil), salmeterol (Serevent, Serevent Diskus), teofilina, bromuro de ipratropio (Atrovent), tiotropio (Spiriva), metilprednisolona (Solu-Medrol, Medrol), magnesio, y potasio.

50 Los ejemplos de trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan a, diabetes, que incluyen diabetes de tipo I y diabetes de tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión, colesterol en suero elevado, y triglicéridos elevados.

55 Los ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos metabólicos incluyen agentes antihipertensores y agentes reductores de lípidos, como se describe en la sección "Terapia de Combinación de Agentes Cardiovasculares" mencionada anteriormente. Los agentes terapéuticos adicionales usados para tratar trastornos metabólicos incluyen insulina, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, y miméticos de incretina.

60 Los trastornos vasculares periféricos son trastornos relacionados con los vasos sanguíneos (arterias y venas) localizados fuera del corazón y del cerebro, que incluyen, por ejemplo, enfermedad arterial periférica (PAD), una afección que se desarrolla cuando arterias que proporciona sangre a los órganos internos, brazos, y piernas se bloquean completa o parcialmente como resultado de la aterosclerosis.

65 Los trastornos gastrointestinales se refieren las enfermedades y afecciones asociadas con el tracto gastrointestinal. Los ejemplos de trastornos gastrointestinales incluyen enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), gastroenteritis, gastritis y enfermedad de úlcera péptica, y pancreatitis.

Los ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos gastrointestinales incluyen inhibidores de bomba de protones, tales como pantoprazol (Protonix), lansoprazol (Prevacid), esomeprazol (Nexium), omeprazol (Prilosec),

rabeprazol; bloqueantes de H₂, tales como cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zantac), famotidina (Pepcid), nizatidina (Axid); prostaglandinas, tales como misoprostol (Cytotec); sucralfato; y antiácidos.

5 Los pacientes que presentan con un suceso de enfermedad coronaria aguda puede presentar afecciones que se benefician de la administración del agente o agentes terapéuticos que son agentes antibióticos, analgésicos, antidepresivos y anti ansiedad en combinación con ranolazina.

10 Los antibióticos son agentes terapéuticos que eliminan, o detienen el crecimiento de, microorganismos, incluyendo tanto bacterias como hongos. Los ejemplos de agentes antibióticos incluyen antibióticos de β-Lactama, incluyendo penicilina (amoxicilina), cefalosporinas, tales como cefazolina, cefuroxima, cefadroxilo (Duricef), cefalexina (Keflex), cefradina (Velosef), cefaclor (Ceclor), cefuroxima axetil (Ceftin), cefprozilo (Cefzilo), loracarbef (Lorabid), cefixima (Suprax), cefpodoxima proxetilo (Vantin), ceftibuteno (Cedax), cefdinir (Omnicef), ceftriaxona (Rocephin), carbapenems, y monolactamas; tetraciclinas, tales como tetraciclina; antibióticos macrólidos, tales como eritromicina; aminoglicósidos, tales como gentamicina, tobramicina, amikacina; quinolonas tales como ciprofloxacina; péptidos cíclicos, tales como vancomicina, estreptograminas, polimixinas; lincosamidas, tales como clindamicina; oxazolidinonas, tales como linezolid; y antibióticos combinados con sulfa, tales como sulfisoxazol.

20 Los analgésicos son agentes terapéuticos que se usan para aliviar el dolor. Ejemplos de analgésicos incluyen opiáceos y morfomiméticos, tales como fentanilo y morfina; paracetamol; AINES, e inhibidores de la COX-2.

25 Los agentes antidepresivos y antiansiedad incluyen los agentes usados para tratar trastornos de ansiedad, depresión, y los usados como sedantes y tranquilizantes. Ejemplos de agentes antidepresivos y antiansiedad incluyen benzodiazepinas, tales como diazepam, lorazepam, y midazolam; enzodiazepinas; barbitúricos; glutetimida; hidrato de cloral; meprobamato; sertralina (Zoloft, Lustral, Apo-Sertral, Asentra, Gladem, Serlift, Stimuloton); escitalopram (Lexapro, Cipralext); fluoxetina (Prozac, Sarafem, Fluctin, Fontex, Prodep, Fludep, Lovan); venlafaxina (Effexor XR, Efexor); citalopram (Celexa, Cipramil, Talohexano); paroxetina (Paxil, Seroxat, Aropax); trazodona (Desyrel); amitriptilina (Elavil); y bupropión (Wellbutrin, Zyban).

30 Composiciones farmacéuticas y administración

35 Los compuestos que se proporcionan de acuerdo con la presente invención normalmente se administran en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos que se describen, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, y uno o más excipientes, vehículos, incluyendo diluyentes sólidos inertes y cargas, diluyentes, incluyendo solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la permeación, agentes solubilizantes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar solas o en combinación con otros agentes terapéuticos. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, PA 17^a Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3^a Ed. (G.S. Banker y C.T. Rhodes, Eds.)).

45 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en cualquiera de una sola dosis o múltiples dosis mediante cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen similares, por ejemplo como se describe en las patentes y solicitudes de patentes que se describen en el presente documento, incluyendo las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía parenteral, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía oral, por vía tópica, en forma de un inhalador, o mediante un dispositivo impregnado o revestido tal como una endoprótesis vascular, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

50 Un modo de administración es parenteral, en particular mediante inyección. Las formas en las que las nuevas composiciones de la presente invención se pueden incorporar para su administración mediante inyección incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina también se usan de forma convencional para inyección, pero son menos preferentes en el contexto de la presente invención. También se puede usar etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina, y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesaria en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede producir mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

65 Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando un compuesto de acuerdo con la presente invención en la cantidad necesaria en el disolvente apropiado con otros ingredientes diversos como se ha mencionado anteriormente, si fuera necesario, seguido de esterilización con filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios para los que se han mencionado anteriormente. En el caso de

polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferentes son técnicas de secado al vacío y liofilización que proporcionan un polvo del principio activo además de cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución previamente filtrada de forma estéril del mismo.

5 La administración oral es otra vía de administración de los compuestos de acuerdo con la invención. La administración se puede realizar a través de cápsulas o comprimidos revestidos de forma entérica, o similares. En la preparación de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto que se describe en el presente documento, el principio activo normalmente se diluye con un excipiente y/o encierra dentro de tal vehículo que puede estar en forma de una cápsula, sobrecito, papel u otro envase. Cuando el excipiente sirve como
10 diluyente, se debe presentar en forma de un material sólido, semisólido, o líquido (como se ha mencionado anteriormente), y actúa como un vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones se pueden presentar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobrecitos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura,
15 soluciones inyectables estériles, y polvos envasados de forma estéril.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes
20 tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulgentes y de suspensión; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes.

Las composiciones de la invención se pueden formular para proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de su administración al paciente usando procedimientos conocidos en la técnica. Algunos sistemas de administración de liberación controlada del fármaco para administración oral incluyen sistemas de bomba o somática y sistemas de disolución que contiene en depósitos revestidos con polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Algunos ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las Patentes de Estados Unidos con números 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para uso en los
30 métodos que se describen en el presente documento usa dispositivos de liberación transdérmica ("parches"). Tales dispositivos transdérmicos se pueden usar para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La preparación y uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos con números 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches se pueden preparar para
35 administración continua, periódica, o a demanda de agentes farmacéuticos.

Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias para seres humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla). Los compuestos se administran por lo general en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Preferentemente, para administración oral, cada unidad de dosificación contiene de 1 mg a 2 g de un compuesto que se describe en el presente documento, y para administración parenteral, preferentemente de 0,1 a 700 mg de un compuesto que se describe en el presente documento. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada normalmente la determinará un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, que incluyen la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

50 Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de formulación previa sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de formulación previa como homogéneas, se quiere decir que el principio activo se dispersa uniformemente por toda la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria
55 igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención se pueden revestir o de otro modo formar compuestos para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estado. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y un componente de dosificación externa, presentándose el último en forma de un sobre con respecto al anterior. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o para que forme parte de una liberación retardada. Se puede usar diversos materiales para tales capas o revestimientos entéricos, incluyendo tales materiales un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico, y acetato de celulosa.
65

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

Síntesis de Compuestos de Fórmula I

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando métodos que se desvelan en el presente documento y modificaciones de rutina en los mismos que serán evidentes dada la divulgación en el presente documento y métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden usar métodos de síntesis convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas en el presente documento. La síntesis de los compuestos habituales que se describen en el presente documento, por ejemplo compuestos que tienen estructuras que se describen con una o más de la Fórmula (I), se puede conseguir como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos se pueden adquirir en el mercado, por ejemplo en Sigma Aldrich u otros proveedores químicos.

Síntesis General:

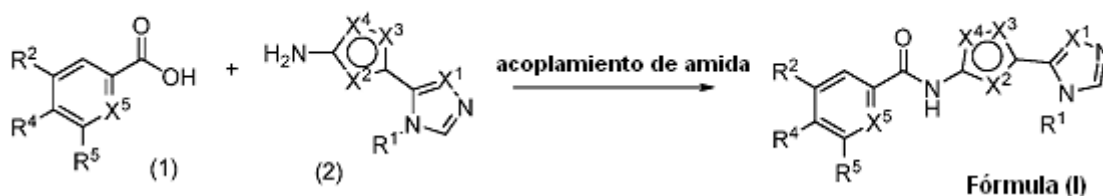
Algunas realizaciones habituales de compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden sintetizar usando los esquemas de reacción general que se describen a continuación. A partir de la descripción del presente documento será evidente que los esquemas generales se pueden alterar mediante la sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tengan estructuras similares para dar como resultado productos que sean correspondientemente diferentes. A continuación siguen descripciones de síntesis para proporcionar numerosos ejemplos de cómo pueden variar los materiales de partida para proporcionar productos correspondientes. Dado un producto deseado para el que se definen los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios por lo general se pueden determinar por inspección. Por lo general, los materiales de partida se obtienen a partir de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para sintetizar compuestos que son realizaciones de la presente invención, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final por lo general hará que sea evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dados los ejemplos en el presente documento.

Parámetros de Reacción de Síntesis

Los términos "disolvente", "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" se refieren a un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describen en conjunto con los mismos (incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina y similares). A menos que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones de la presente invención son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones se realizan en un gas inerte, preferentemente nitrógeno.

Un método para preparar compuestos de Fórmula (I) se muestra en el Esquema de Reacción I.

ESQUEMA DE REACCIÓN I



Un ácido carboxílico de fórmula (1) se hace reaccionar con una amina de fórmula (2) en condiciones adecuadas para la formación de una amida (véase, por ejemplo, Tetrahedron 60 (2004) 2447-2467). Por ejemplo, a una mezcla del compuesto de fórmula (1) y de fórmula (2) en un disolvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida, se añade hexafluorofosfato de (2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y una base, por lo general N-metil morfolina, y la mezcla se mantiene aproximadamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 1-12 horas. Cuando la reacción es básicamente completa, el producto de Fórmula (I) se aísla mediante medios

convencionales, por ejemplo por filtración.

Como alternativa, la reacción se puede realizar por reacción de una mezcla de (1) y N-metilimidazol y una base, por ejemplo N-metilmorfolina, con (2) en un disolvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida.

5

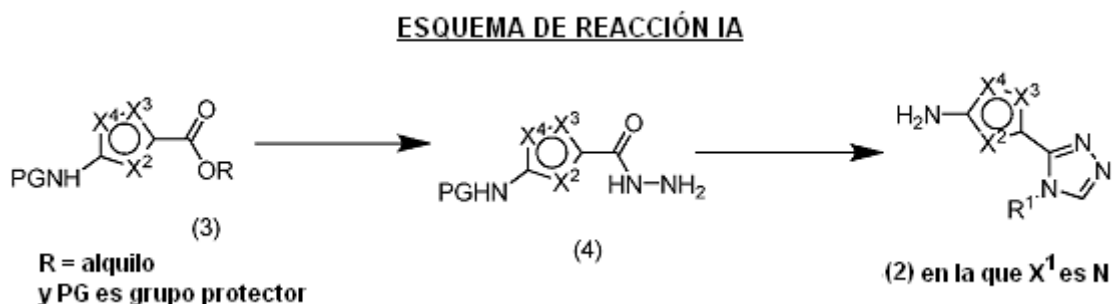
Como alternativa, el ácido carboxílico de fórmula (1) se convierte primero en un haluro de ácido, por ejemplo un cloruro de ácido, por ejemplo, con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, y se hace reaccionar con la amina de fórmula (2) en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, en presencia de una base, por ejemplo dimetilaminopiridina. En general, el ácido carboxílico de fórmula (1) se convierte en un cloruro de ácido en un disolvente inerte, por ejemplo dicloroetano, en presencia de N,N-dimetilformamida. Después de la retirada del disolvente a presión reducida el residuo se disuelve en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, y se hace reaccionar con la amina de fórmula (2) en presencia de una base, por ejemplo dimetilaminopiridina. Cuando la reacción se completa básicamente, el producto de Fórmula (1) se aísla por medios convencionales.

10

15 Preparación de un compuesto de Fórmula (2)

La amina de fórmula (2) está disponible en el mercado o se prepara por medios bien conocidos en la técnica. Un ejemplo de la preparación de un compuesto de un compuesto de fórmula (2) en la que X¹ es nitrógeno se muestra en el Esquema de Reacción IA.

20



Etapa 1 - Preparación de un compuesto de Fórmula (4)

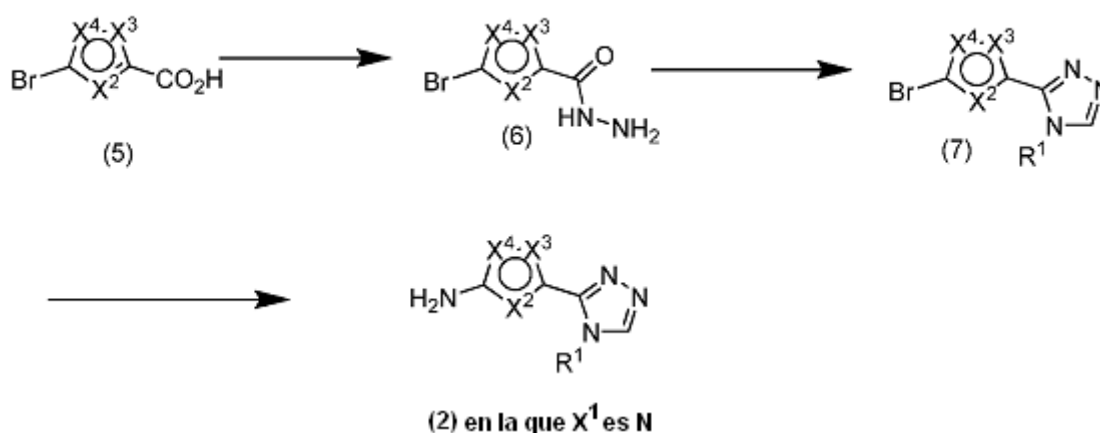
25 En general, un amino éster protegido de fórmula (3) se hace reaccionar con hidrato de hidrazina en un disolvente prótico, por ejemplo etanol. La reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 50-90 °C, durante aproximadamente 1-5 horas. Cuando la reacción se completa básicamente, el producto de fórmula (4) se aísla por medios convencionales.

30 Etapa 2 - Preparación de un compuesto de Fórmula (2)

35 El compuesto de fórmula (4) se coloca a continuación en un matraz que se puede cerrar herméticamente con una amina de fórmula R¹NH₂ junto con una formamida de fórmula R¹NHCHO en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, en presencia de un ácido, por ejemplo ácido trifluoroacético. El matraz cerrado herméticamente se calienta a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 24 horas. Cuando la reacción se completa básicamente, el producto de fórmula (2) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por cromatografía ultrarrápida.

40 A continuación, el producto se reduce en una atmósfera de hidrógeno con un catalizador de paladio para retirar el grupo protector. La reacción se realiza en un disolvente prótico, por ejemplo etanol, durante aproximadamente 1-2 horas. Cuando la reacción se completa básicamente, el producto de fórmula (2) se aísla por medios convencionales.

Otro ejemplo de la preparación de un compuesto de fórmula (2) en la que X¹ es nitrógeno se muestra en el Esquema de Reacción IB.

ESQUEMA DE REACCIÓN IB**Etapa 1 - Preparación de un compuesto de Fórmula (6)**

- 5 Una mezcla del ácido bromocarboxílico de fórmula (5) y cloruro de tionilo en un disolvente prótico, por ejemplo metanol o etanol, se calienta a reflujo durante aproximadamente 1-6 horas. Residuo de la reacción concentrado se suspende a continuación en etanol e hidrato de hidrazina y se calienta a reflujo durante aproximadamente 1-3 horas. Cuando la reacción se completa básicamente, el producto de fórmula (6) se aísla por medios convencionales.

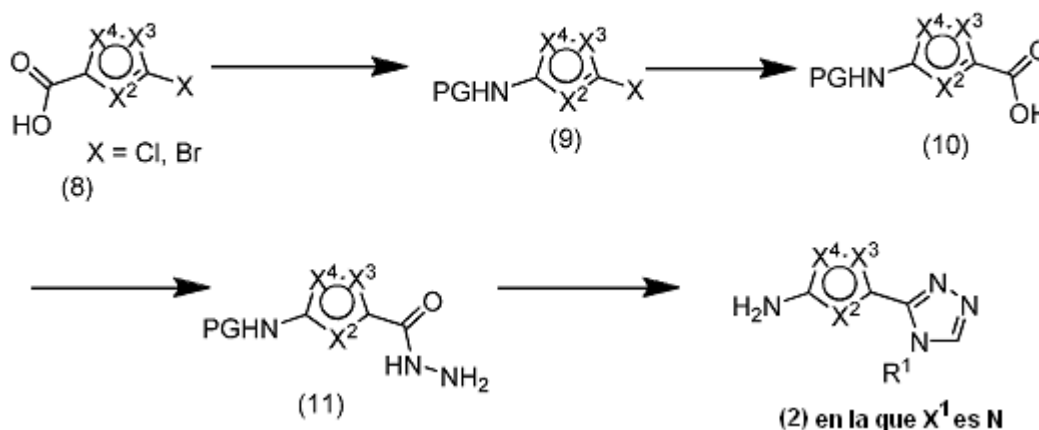
Etapa 2 - Preparación de un compuesto de Fórmula (7)

- Al compuesto de acil hidrazida de fórmula (6) en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, se añade complejo de N,N-dimetilformamida/N,N-dimetilacetamida y la mezcla se agita durante 1-10 minutos. A esta mezcla de reacción se añade una amina de fórmula R¹NH₂ en presencia de un ácido, por ejemplo ácido acético, y la solución se calienta en un reactor de microondas durante aproximadamente 10-90 minutos a aproximadamente 60-160 °C. Cuando la reacción se completa básicamente, el producto de fórmula (7) se aísla por medios convencionales y se usa en la siguiente etapa.

Etapa 3 - Preparación de un compuesto de Fórmula (2)

- 20 A una mezcla del compuesto de fórmula (7) y un catalizador de cobre, por ejemplo Cu(acac)₂, y carbonato de cesio en un disolvente inerte, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, se añade pentadiona y una base, por ejemplo, hidróxido de amonio. Esta mezcla se coloca en un vial para microondas y se calienta a aproximadamente 60-100 °C durante aproximadamente 1-8 horas. Cuando la reacción se completa básicamente, el producto de fórmula (2) se aísla por medios convencionales.

Otro ejemplo de la preparación de un compuesto de fórmula (2) en la que X¹ es nitrógeno se muestra en el Esquema de Reacción ID.

ESQUEMA DE REACCIÓN ID

Etapa 1 - Preparación de un compuesto de Fórmula (9)

El ácido carboxílico de fórmula (8) se trata con difenilfosforilazida (Reacción de Curtius) en una mezcla de disolventes, por ejemplo N,N-dimetilformamida y un alcohol, y la amina protegida resultante de fórmula (9), en la que PG es un grupo protector relacionado con el alcohol usado, se aísla por medios convencionales.

Etapa 2 - Preparación de un compuesto de Fórmula (10)

La amina protegida de fórmula (9) se trata con una base, por ejemplo n-butillitio o diisopropilamida de litio, en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, seguido de dióxido de carbono. Cuando la reacción es completa, el ácido carboxílico de fórmula (10) se aísla por métodos convencionales.

Etapa 3 - Preparación de un compuesto de Fórmula (11)

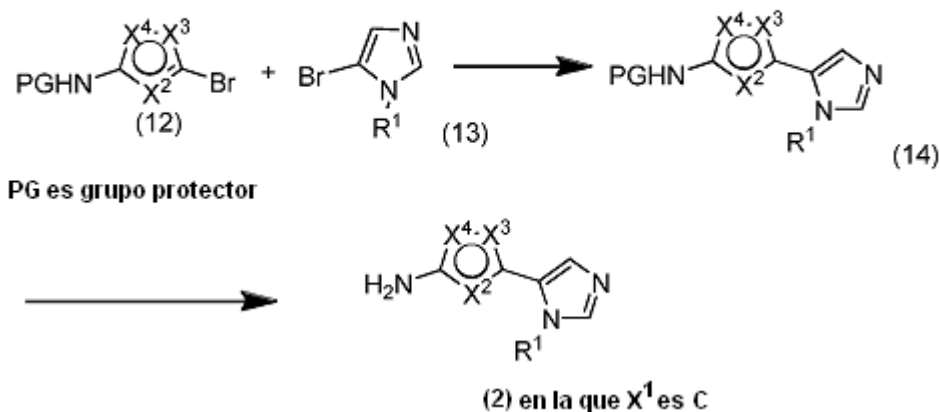
Una mezcla de ácido carboxílico (10) y cloruro de tionilo en un disolvente prótico, por ejemplo metanol, se calienta a reflujo durante aproximadamente 1-6 horas. El residuo de la reacción concentrado se suspende a continuación en etanol y se añade hidrato de hidrazina, y la mezcla se calienta a reflujo durante aproximadamente 1-3 horas. Cuando la reacción se completa básicamente, el producto de fórmula (11) se aísla por medios convencionales.

Etapa 4 - Preparación de un compuesto de Fórmula (2)

Al compuesto de acil hidrazida de fórmula (11) en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, se añade N,N-complejo de dimetilformamida/N,N-dimetilacetamida y se agita durante 1-10 minutos. A esta mezcla de reacción se añade una amina de fórmula R¹NH₂ en presencia de un ácido, por ejemplo ácido acético, y se calienta en un reactor de microondas durante aproximadamente 10-90 minutos a aproximadamente 150 °C. Cuando la reacción se completa básicamente, el producto de fórmula (2) se aísla por medios de purificación convencionales.

Un ejemplo de la preparación de un compuesto de fórmula (2) en la que X¹ es carbono se muestra en el Esquema de Reacción IE.

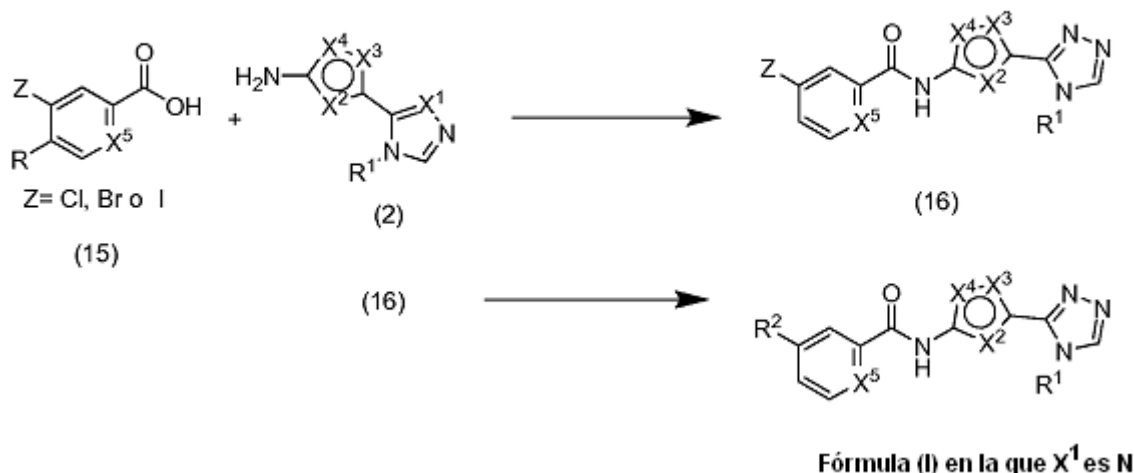
ESQUEMA DE REACCIÓN IE



Etapa 1 - Preparación de un compuesto de Fórmula (2)

A una solución del compuesto derivado de imidazol de fórmula (13) en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, de aproximadamente -50 °C a -80 °C, se añade una base, por ejemplo n-butillitio. La reacción se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 10-60 minutos, a continuación se añade una solución de bromuro de cinc en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, y la mezcla se deja calentar a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 2-3 horas. Se añade una solución del compuesto de fórmula (12) en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, en presencia de un catalizador de complejo de paladio, por ejemplo Pd(PPh₃)₄, y la mezcla se agita durante aproximadamente 10-24 horas. Cuando la reacción se completa básicamente, el producto de fórmula (14) se aísla y se les protege y se purifica por medios convencionales, para proporcionar el compuesto de fórmula (2) en la que X¹ es carbono.

Una preparación alternativa de un compuesto de Fórmula (I) se muestra en el Esquema de Reacción II.

ESQUEMA DE REACCIÓN II**Etapa 1 - Preparación de un compuesto de Fórmula (16)**

- 5 Un ácido carboxílico de fórmula (15) en la que Z es un halógeno, por ejemplo cloro, bromo, o yodo, se hace reaccionar con una amina de fórmula (2) de la misma manera que se ha descrito en el Esquema de Reacción I para proporcionar un compuesto de fórmula (16).

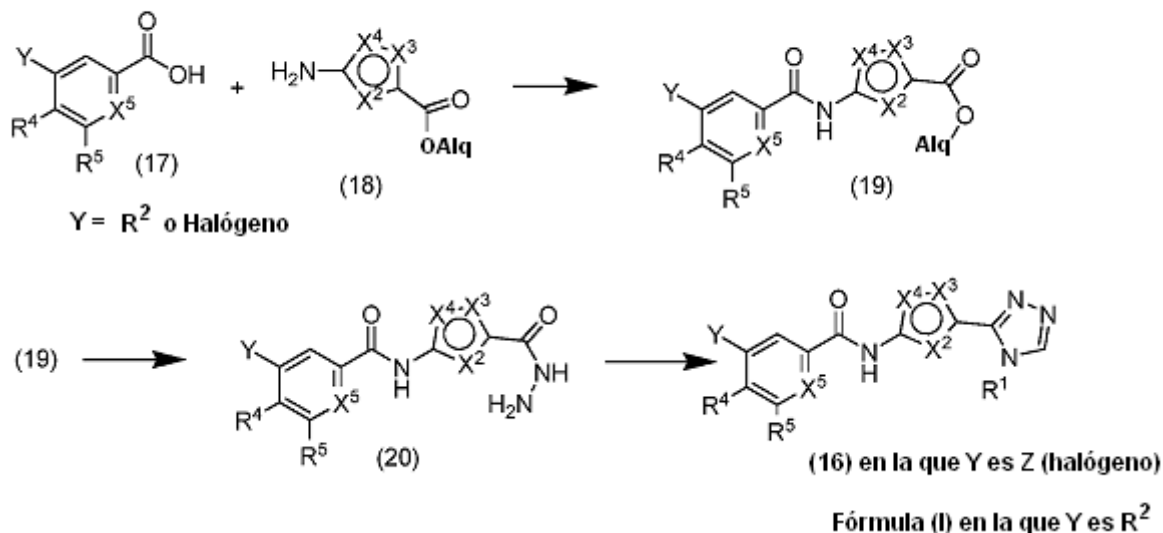
Etapa 2 - Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que X¹ es N

- 10 El compuesto de fórmula (16) se hace reaccionar a continuación con un derivado de R² del ácido borónico, por ejemplo ácido 3-piridina borónico, en presencia de un ligando de fosfina de un derivado de haluro de paladio, por ejemplo dppf(Pd)Cl₂ (cloruro de difenilfosfinaferroceno paladio), y una base suave, por ejemplo carbonato potásico. La reacción por lo general se realiza en una mezcla de disolventes inertes, por ejemplo una mezcla de tolueno, agua, y etanol, durante aproximadamente 60-100 °C durante aproximadamente 1-4 horas. Cuando la reacción se completa básicamente, el producto de Fórmula (I) se aísla por medios convencionales, por ejemplo mediante HPLC en fase inversa.
- 15

- 20 Un compuesto de Fórmula (I) en la que R² es un anillo no aromático se puede preparar por desplazamiento de Z con un nucleófilo, por ejemplo una amina, en particular una amina cíclica, o con un derivado de alcohol o tiol. Por lo general, el nucleófilo es una amina, la reacción se realiza usando la amina como un disolvente si fuera posible, o la reacción se realiza en un disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o N-metilpirrolidina, por ejemplo. La mezcla de reacción se mantiene a aproximadamente 80-119 °C durante aproximadamente 1-10 horas. Cuando la reacción se completa básicamente, el producto de Fórmula (I) se aísla por medios convencionales, por ejemplo mediante HPLC en fase inversa.
- 25

La preparación de compuestos de Fórmula (I) en la que X¹ es C(R³) se puede realizar como se ha mostrado anteriormente para el compuesto de Fórmula (I) en la que X¹ es N.

- 30 Una preparación alternativa de un precursor de hidrazida para compuestos de Fórmula (I) se muestra en el Esquema de Reacción III.

ESQUEMA DE REACCIÓN III**Preparación Alternativa de un Precursor de Hidrazida para Compuestos de Fórmula (I)****Etapa 1 - Preparación de un compuesto de Fórmula (19)**

- 5 Un ácido carboxílico de fórmula (17) en la que Y es R² o halógeno se hace reaccionar con una amina de fórmula (18) en condiciones adecuadas para la formación de una amida. Por ejemplo, a una mezcla del compuesto de fórmula (17) y de fórmula (18) en un disolvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida, se añade hexafluorofosfato de (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y una base, por lo general N-metil morfolina, y la mezcla se mantiene aproximadamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 1-24 horas. Cuando la reacción se completa básicamente, el compuesto de fórmula (19) se aísla por medios convencionales.

Etapa 2 - Preparación de un compuesto de Fórmula (20)

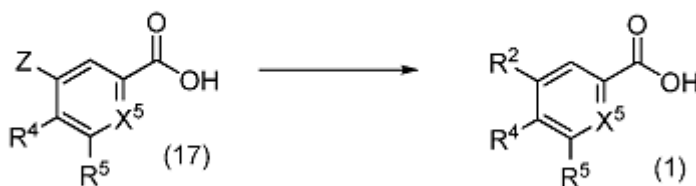
- 15 El éster de fórmula (19) se hace reaccionar con hidrato de hidrazina como se ha descrito en el Esquema de Reacción IA para proporcionar una hidrazida de fórmula (20).

Etapa 3 - Preparación de un compuesto de Fórmula (16)

- 20 Al compuesto de acil hidrazida de fórmula (20) en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, se añade N,N-complejo de dimetilformamida/N,N-dimetilacetamida, y la mezcla se agita durante 1-10 minutos. A esta mezcla de reacción se añade una amina de fórmula R¹NH₂ en presencia de un ácido, por ejemplo ácido acético, y se calienta en un reactor de microondas durante aproximadamente 10-90 minutos a aproximadamente 100-160 °C. Cuando la reacción se completa básicamente, el producto de fórmula (16) se aísla por medios de purificación convencionales.

- 25 El compuesto de fórmula (16) se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) como se muestra en el Esquema de Reacción II.

- 30 Los compuestos de fórmula (1) y (2) están disponibles en el mercado o se preparan por medios bien conocidos en la técnica. Un ejemplo de la preparación de un compuesto de fórmula (1) a partir de (3) se muestra en el Esquema de Reacción IV.

ESQUEMA DE REACCIÓN IV**Preparación Alternativa de un Compuesto de Fórmula (1)**

en la que Z = Cl, Br, I

Etapa 1

- 5 A una suspensión de un ácido carboxílico de fórmula (17) en cloruro de oxalilo se añade N,N-dimetilformamida. La mezcla se mantiene aproximadamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, a continuación la reacción se inactiva mediante la adición de un alcohol, por ejemplo isopropanol. El éster producido de este modo se aísla convencionalmente, por ejemplo por cromatografía.

10 Etapa 2

A este éster en una mezcla de disolvente acuoso inerte, por ejemplo tolueno/agua/isopropanol, se añade un derivado de 4,4,5,5-tetrametil-2-aryl-1,3,2-dioxaborolano y una base, por ejemplo carbonato potásico, y dppf(Pd)Cl₂. La mezcla se mantiene a aproximadamente 40-80 °C de aproximadamente 30 minutos a 4 horas. Cuando la reacción se completa básicamente, el producto se aísla por medios convencionales. Este éster se convierte en un ácido carboxílico por medios convencionales, por ejemplo por calentamiento en ácido clorhídrico acuoso, para proporcionar un compuesto de fórmula (1).

- 20 Como alternativa, el haluro del compuesto de fórmula (17) como un éster de alquilo se puede convertir primero en un derivado de ácido borónico, por ejemplo por tratamiento con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de dppf(Pd)Cl₂, a continuación se hace reaccionar el derivado de ácido borónico obtenido de este modo con un bromuro de arilo en presencia de dppf(Pd)Cl₂ en una mezcla de disolvente acuoso inerte, por ejemplo tolueno/agua/isopropanol, y una base suave, por ejemplo acetato potásico (Reacción de Suzuki).

25 Utilidad, el Ensayo y AdministraciónUtilidad General

- 30 Los compuestos de Fórmula I son generalmente eficaces en el tratamiento de afecciones que responden a la administración de inhibidores de ASK1. De forma específica, los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades, por ejemplo trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares (incluyendo diabetes, retinopatía diabética, y otras complicaciones de la diabetes), enfermedades cardiorrenales, que incluyen enfermedad renal, enfermedades fibróticas, enfermedades respiratorias (incluyendo EPOC, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), y lesión pulmonar aguda), enfermedades hepáticas agudas y crónicas, y enfermedades neurodegenerativas.

Ensayo

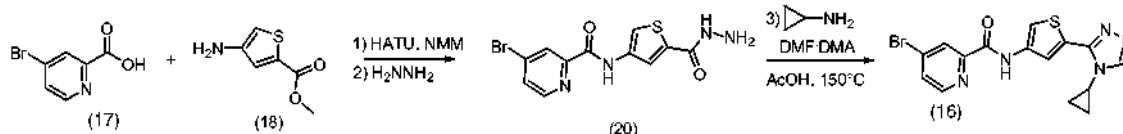
- 40 El ensayo de actividad se realiza como se describe en las patentes y solicitudes de patente que se han mencionado anteriormente, y en los Ejemplos que siguen a continuación, y mediante métodos evidentes para un experto en la materia.

- 45 Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferentes de la invención. Los expertos en la materia observarán que las técnicas que se desvelan en los ejemplos que siguen a continuación representan técnicas descubiertas por el inventor que funcionan bien en la práctica de la invención, y por lo tanto se puede considerar que constituyen modos preferentes para su práctica.

Ejemplo 1

- 50 Preparación de un compuesto de Fórmula (16)

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (16) en la que R¹ es Ciclopropilo, X² y X⁴ son CH, X³ es S, X⁵ es N, y Z es Bromo



Etapa 1 - Preparación de un compuesto de Fórmula (20) en la que X² y X⁴ son CH, X³ es S, X⁵ es N, y Z es Bromo

- 5 Una solución de ácido 4-bromo-piridina-2-carboxílico (1,98 g, 9,80 mmol), 4-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo (1,40 g, 8,91 mmol), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanamínio (HATU) (4,07 g, 10,7 mmol), y N-metilmorfolina (1,18 ml, 10,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (18 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se suspendió en acetonitrilo, y los sólidos se aislaron por filtración. Los sólidos se lavaron con agua (80 ml), acetonitrilo (80 ml) y éter dietílico (80 ml), y se secaron a presión reducida para proporcionar 4-(4-bromopicolinamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo, un compuesto de fórmula (19) en forma de un polvo de color blanco (2,70 g, rendimiento de un 90 %). M + 1 = 341,1.

15 El 4-(4-bromopicolinamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo (2,7 g, 6,9 mmol) se disolvió en etanol, se añadió hidrato de hidrazina (1,4 ml, 28 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y que los sólidos se suspendieron en acetonitrilo y se filtran para proporcionar 2,4 g (70 %) de 4-bromo-N-(5-(hidrazina-carbonil)tiofen-3-il)picolinamida en forma de un sólido de color blanco. M + 1 = 341,1.

Etapa 2 - Preparación de un compuesto de Fórmula (16) en la que R¹ es Ciclopropilo, X² y X⁴ son CH, X³ es S, X⁵ es N, y Z es Bromo

20 La 4-bromo-N-(5-(hidrazinocarbonil)tiofen-3-il)picolinamida (600 mg, 1,8 mmol) y tolueno (9 ml) se añadieron a un vial que se puede cerrar herméticamente, N,N-dimetilformamida. Se añadió N,N-dimetilacetamida (600 µl, 4,5 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadieron ciclopropil amina (490 µl, 7,2 mmol) y ácido acético (100 µl, 1,8 mmol) y la reacción se calentó en un reactor de microondas a 145 °C durante 30 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto, 350 mg de 4-bromo-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida (50 %), se aisló por precipitación a partir de acetonitrilo/metanol. Como alternativa, la mezcla de reacción se puede purificar por cromatografía ultrarrápida. M + 1 = 390,1.

30 B. Preparación de un compuesto de Fórmula (16) en la que R¹ es Ciclopropilo, X² es N, X³ es CH, X⁴ es S, X⁵ es N, y Z es Bromo o Yodo

35 De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1A, pero reemplazando el 4-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo por 2-aminotiazol-4-carboxilato de metilo, se preparó 4-bromo-N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)picolinamida.

40 De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1A, pero reemplazando el ácido 4-bromo-piridina-2-carboxílico por ácido 4-bromo-5-metilpicolínico, y reemplazando el 4-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo por 2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina, se preparó 4-bromo-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-metilpicolinamida. M + 1 = 406,1.

45 De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1A, pero reemplazando el ácido 4-bromo-piridina-2-carboxílico por ácido 4-yodopiridina-2-carboxílico, y reemplazando el 4-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo por 2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina, se preparó N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-3-yodobenzamida. M + 1 = 437,1.

De forma análoga, reemplazando opcionalmente el ácido 4-bromo-piridina-2-carboxílico con el ácido apropiado de fórmula (17), y reemplazando opcionalmente el 4-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo con el amino éster de fórmula (18), se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (16):

- 50 (S)-4-bromo-5-metil-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida. M + 1 = 462,2;
5-bromo-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-2-metoxibenzamida. M + 1 = 420,2;
5-bromo-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-2,4-dimetoxibenzamida; M + 1 = 450,1
4-bromo-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-5-metilpicolinamida; M + 1 = 405,1

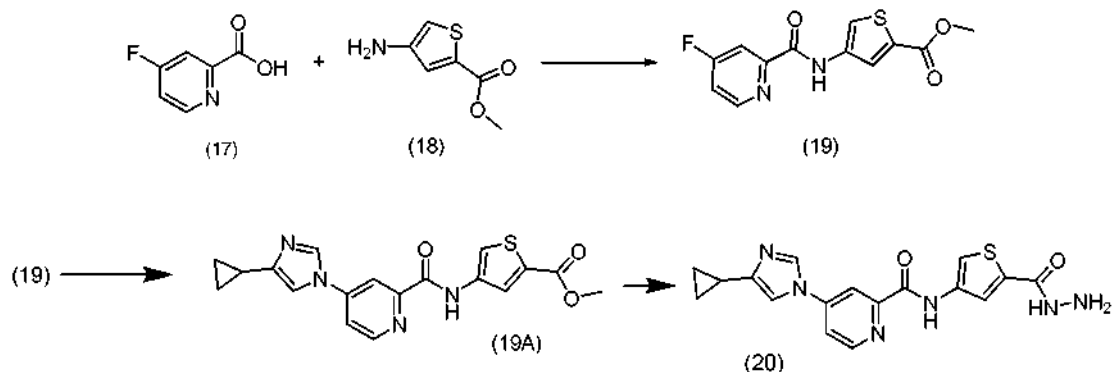
55 C. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (16)

De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1A, pero reemplazando el 4-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo con otros compuestos de fórmula (18), y reemplazando el ácido 4-bromo-piridina-2-carboxílico con otros compuestos de fórmula (17), se preparan otros compuestos de fórmula (16).

60

Ejemplo 2Preparación de un compuesto de Fórmula (20)

- 5 Preparación de un compuesto de Fórmula (20) en la que X² es CH, X³ es S, X⁴ es CH, X⁵ es N, e Y es 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-ilo)



- 10 Etapa 1 - Preparación de un compuesto de Fórmula (19) en la que R⁴ y R⁵ son Hidrógeno, Y es Fluoro, X² es CH, X³ es S, X⁴ es CH, X⁵ es N, y OAlq es Metoxi

Una solución de ácido 4-fluoropicolínico (1,0 g, 6,4 mmol), HATU (2,9 g, 7,6 mmol), y N-metilmorfolina (0,84 ml, 7,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió 4-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo (990 mg, 7,0 mmol), la reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C, a continuación se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante un periodo adicional de 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se suspendió en acetonitrilo/H₂O (1:1) y los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua, acetonitrilo, después se secaron para proporcionar 4-(4-(4-fluoropicolinamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo en forma de un polvo de color blanco (1,0 g, rendimiento de un 56 %). M + 1 = 281,1.

20 Etapa 2 - Preparación de un compuesto de Fórmula (19A) en la que R⁴ y R⁵ son Hidrógeno, X² es CH, X³ es S, X⁴ es CH, X⁵ es N, e Y es 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-ilo)

A una solución de 4-(4-(4-fluoropicolinamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo (400 mg, 1,4 mmol) en butironitrilo (5 ml), se añadió 4-ciclopropil imidazol (310 mg, 2,9 mmol) y carbonato de cesio (840 mg, 2,6 mmol) y la reacción se calentó a 105 °C durante 2 horas. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con acetonitrilo, cloruro de metileno, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en acetonitrilo, y los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 384 mg (73 %) de 4-(4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo. M + 1 = 369,1.

30 Etapa 3 - Preparación de un compuesto de Fórmula (20) en la que R⁴ y R⁵ son Hidrógeno, X² es CH, X³ es S, X⁴ es CH, X⁵ es N, e Y es 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-ilo)

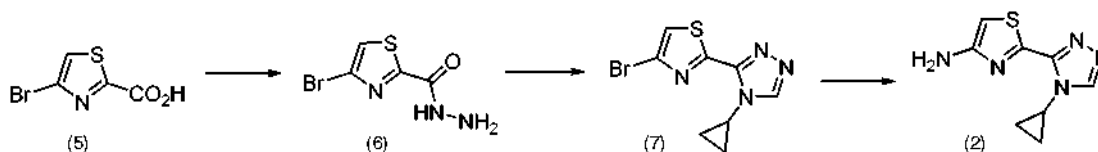
Se disolvió 4-(4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo (380 mg, 1,0 mmol) en etanol, se añadió hidrato de hidrazina (0,26 ml, 5,2 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y los sólidos se suspendieron en acetonitrilo y se filtraron para proporcionar 380 mg de 4-(4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(hidrazinocarbonil)tiofen-3-il)picolinamida en forma de un sólido de color blanco. M + 1 = 369,1.

40 B. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (20)

De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2A, se preparan otros compuestos de fórmula (20).

Ejemplo 3Preparación de un compuesto de Fórmula (2)

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (2) en la que R¹ es Ciclopropilo, X² es N, X³ es S, y X⁴ es CH



Etapa 1 - Preparación de un compuesto de Fórmula (6) en la que X² es N, X³ es S, y X⁴ es CH

- 5 A una solución de ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico (2,0 g, 9,8 mmol) en metanol (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (710 μ l, 9,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se suspendió en etanol (10 ml). A esta suspensión se añadió hidrato de hidrazina (2,4 ml, 49 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se suspendió en acetonitrilo, se filtró, y los sólidos se lavaron con acetonitrilo, éter dietílico, y se secaron al vacío para proporcionar 1,7 g (77 %) de 4-bromotiazol-2-carbohidrazida en forma de un sólido de color amarillo. M + 1 = 222,1.

Etapa 2 - Preparación de un compuesto de Fórmula (7) en la que R¹ es Ciclopropilo, X² es N, X³ es S, y X⁴ es CH

- 15 La 4-bromotiazol-2-carbohidrazida (620 mg, 2,8 mmol) y tolueno (9 ml) se añadieron a un vial que se puede cerrar herméticamente, y se añadió complejo de N,N-dimetilformamida/ N,N-dimetilacetamida (920 μ l, 6,9 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, a continuación se añadieron ciclopropil amina (770 μ l, 11 mmol) y ácido acético (160 μ l, 2,8 mmol), y la reacción se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (1 \rightarrow 7 % de metanol en cloruro de metileno) para proporcionar 740 mg de 4-bromo-2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol (contaminado con DMF·DMA, pero se usó directamente en la siguiente etapa).

Etapa 3 - Preparación de un compuesto de Fórmula (2) en la que R¹ es Ciclopropilo, X² es N, X³ es S, y X⁴ es CH

- 25 El producto de la Etapa 2 (1,0 g, 3,7 mmol) se colocó en un vial para microondas, se añadieron Cu(acac)₂ (97 mg, 0,37 mmol) y carbonato de cesio (2,4 g, 7,4 mmol), y el matraz se cargó con nitrógeno. Se añadieron pentadiona (150 μ l, 1,5 mmol), N,N-dimetilformamida (8 ml), e hidróxido de amonio (1,1 ml, 300 μ l/mmol) y la reacción se calentó a 90 °C. Después de aproximadamente 4 horas se consideró que la reacción era completa por HPLC (~4 h), y la mezcla resultante se filtró a través de Celite, el Celite se lavó con cloruro de metileno. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (6 \rightarrow 13 % de metanol en cloruro de metileno) para proporcionar 480 mg (63 %) de 2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina en forma de un aceite. M + 1 = 208,2.

B. Preparación de un compuesto de Fórmula (2) en la que R¹ es Ciclopropilo, X² es N, X³ es CH, X⁴ es S, X⁵ es N, y Z es Bromo

- 35 De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3A, pero reemplazando la ciclopropilamina en la Etapa 2 con (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina, se preparó (S)-2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina. (1,3 g) M + 1 = 264,1.
- 40 De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3A, pero reemplazando la ciclopropilamina en la Etapa 2 con isopropilamina, se preparó 2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina. M + 1 = 210,1.

- 45 De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3A, pero reemplazando la ciclopropilamina en la Etapa 2 con (S)-3-metil-butan-2-amina, se preparó (S)-2-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina. M + 1 = 238,2.

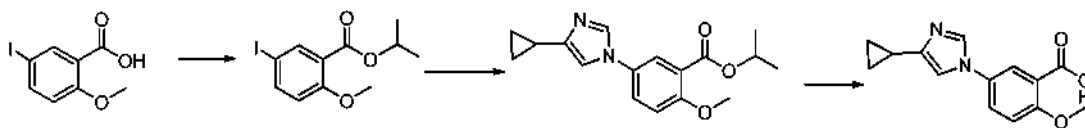
C. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (2)

- 50 De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3A, pero reemplazando opcionalmente el ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico con otros compuestos de fórmula (5), y reemplazando opcionalmente la ciclopropilamina con otras aminas, se preparan otros compuestos de fórmula (2).

Ejemplo 4

- 55 Preparación de un compuesto de Fórmula (1)

Preparación de un compuesto de Fórmula (1) en la que R² es 4-ciclopropil-1H-imidazol y X⁵ es C(R³), en la que R³ es Metoxi



Etapa 1 - Preparación de 5-yodo-2-metoxibenzoato de isopropilo

5 Se suspendió ácido 5-yodo-2-metoxibenzoico (2,0 g, 7,2 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml). A esta suspensión se añadió, con agitación en atmósfera de nitrógeno, cloruro de oxalilo (0,754 ml, 8,62 mmol). A continuación se añadió N,N-dimetilformamida (0,035 ml) gota a gota a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Cuando el cloruro de ácido intermedio se formó totalmente como se demuestra con LC/MS, se añadió lentamente isopropanol (20 ml), a continuación, después de 15 minutos se añadió lentamente bicarbonato sódico sólido (2 g). La reacción se diluyó con 40 ml de bicarbonato sódico saturado a 1:1 y agua, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo de un 0 a un 50 % en hexanos) para proporcionar 5-yodo-2-metoxibenzoato de isopropilo en forma de un aceite (1,6 g, 5,0 mmol). Rendimiento de un 69 %. 321 (M+1).

Etapa 2 - Preparación de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-metoxi-benzoato de isopropilo

20 Una suspensión de 5-yodo-2-metoxibenzoato de isopropilo (1,52 g, 4,75 mmol), 4-ciclopropil-1H-imidazol (0,777 g, 7,13 mmol), óxido de cobre (I) (0,067 g, 0,047 mmol), 8-hidroxiquinolina (0,103 g, 0,71 mmol), carbonato de cesio (2,41 g, 7,41 mmol), PEG-3350 (1,18 g) y butirionilo (60 ml) se puso en un tubo cerrado herméticamente, que se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 120 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-metoxibenzoato de isopropilo. (0,720 g, 2,4 mmol). Rendimiento de un 51 %. 301 (M+1).

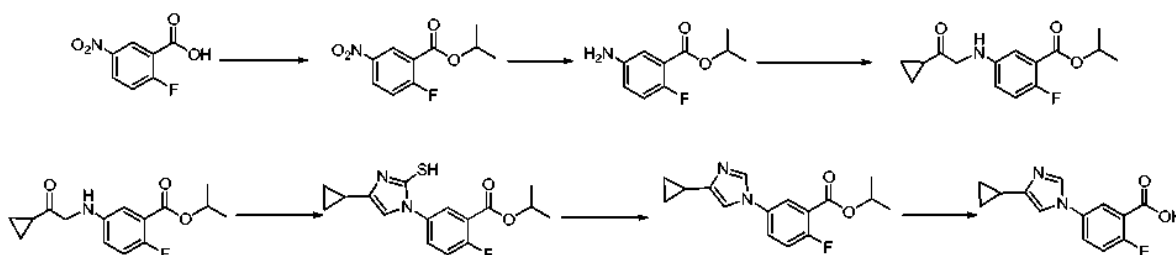
25 Etapa 3 - Preparación de ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-metoxibenzoico

30 Una solución de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-metoxibenzoato de isopropilo (0,720 g, 2,4 mmol) en ácido clorhídrico 2 N (10 ml) se calentó a 100 °C durante 10 horas. El disolvente se retiró a presión reducida para dar ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-metoxibenzoico (sal de HCl) en forma de un polvo de color marrón. (0,715 g, 2,4 mmol). Rendimiento de un 100 %. 259 (M+1).

Ejemplo 5

Preparación de un compuesto de Fórmula (1)

35 Preparación de un compuesto de Fórmula (1) en la que R² es 4-ciclopropil-1H-imidazol y X⁵ es C(R³), en la que R³ es Fluoro



40 Etapa 1- Preparación de 2-fluoro-5-nitrobenzoato de isopropilo

45 Se suspendió ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico (2,5 g, 13,5 mmol) en diclorometano anhidro (60 ml), y, con agitación en atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de oxalilo (1,41 ml, 16,2 mmol). Se añadió N,N-dimetilformamida (0,070 ml) gota a gota a la reacción, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Cuando el cloruro de ácido se formó totalmente (como se muestra por LC/MS) se añadió isopropanol (30 ml) lentamente, después de 15 minutos seguido de bicarbonato sódico sólido (2 g). La reacción se diluyó con 40 ml de bicarbonato sódico saturado a 1:1 y agua, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo de un 0 a un 40 % en hexanos) para proporcionar 2-fluoro-5-nitrobenzoato de isopropilo. (3,06 g, 13,5 mmol). Rendimiento de un 100 %. 228 (M+1).

Etapa 2- Preparación de 5-amino-2-fluorobenzoato de isopropilo

Se disolvió 2-fluoro-5-nitrobenzoato de isopropilo (2,86 g, 12,6 mmol) en ácido acético glacial (40 ml), y se añadió cinc en polvo (8,12 g, 126 mmol) en forma de un sólido con agitación en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, a continuación el cinc se retiró por filtración y se descartó. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo de un 0 a un 75 % en hexanos) para proporcionar 5-amino-2-fluorobenzoato de isopropilo. (2,48 g, 12,6 mmol). Rendimiento de un 100 %. 199 (M+1).

10 Etapa 3- Preparación de 5-(2-ciclopropil-2-oxoetilamino)-2-fluorobenzoato de isopropilo

Se suspendió 5-amino-2-fluorobenzoato de isopropilo (2,48 g, 12,6 mmol) en 60 ml de etanol absoluto, y con agitación en atmósfera de nitrógeno se añadió 2-bromo-1-ciclopropiletanona, seguido de N-metilmorfolina (4,17 ml, 37,8 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 16 horas, tras lo que los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano (200 ml) y se lavaron con 100 ml de agua. La fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo de un 0 a un 35 % en gradiente de hexano) para proporcionar 5-(2-ciclopropil-2-oxoetilamino)-2-fluorobenzoato de isopropilo. (2,00 g, 7,2 mmol). Rendimiento de un 57 %. 280 (M+1).

20 Etapa 4- Preparación de 5-(4-ciclopropil-2-mercapto-1H-imidazol-1-il)-2-fluorobenzoato de isopropilo

Se disolvió 5-(2-ciclopropil-2-oxoetilamino)-2-fluorobenzoato de isopropilo (1,1 g, 3,94 mmol) en ácido acético glacial (30 ml), y con agitación en atmósfera de nitrógeno se añadió tiocianato potásico (0,383 g, 3,94 mmol) en forma de un sólido. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Cuando la reacción era completa como se muestra con LC/MS, los disolventes se retiraron a presión reducida. El producto se disolvió en diclorometano (200 ml) y se lavó con 100 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 100 ml de diclorometano adicional. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo de un 0 a un 50 % en gradiente de hexanos) para proporcionar 5-(4-ciclopropil-2-mercapto-1H-imidazol-1-il)-2-fluorobenzoato de isopropilo. (0,776 g, 2,43 mmol). Rendimiento de un 62 %. 321 (M+1).

Etapa 5- Preparación de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluorobenzoato de isopropilo

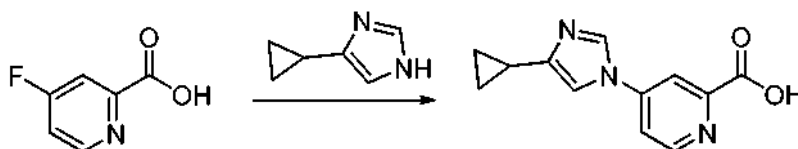
Se suspendió 5-(4-ciclopropil-2-mercapto-1H-imidazol-1-il)-2-fluorobenzoato de isopropilo (0,776 g, 2,43 mmol) en agua (16 ml) y mezcla de ácido nítrico fumante (4 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C la vez que se controlaba por LC/MS. Cuando la reacción era completa se retiró el calentamiento y se añadió hidróxido de amonio para llevar el pH a neutro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluorobenzoato de isopropilo. (0,306 g, 1,06 mmol). Rendimiento de un 44 %. 289 (M+1).

40 Etapa 6- Preparación de ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluorobenzoico

Una solución de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluorobenzoato de isopropilo (0,306 g, 1,06 mmol) en ácido clorhídrico 2 N (10 ml) se calentó a 100 °C durante 10 horas. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar ácido 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluorobenzoico como la sal de clorhidrato, en forma de un polvo de color marrón. (0,260 g, 1,06 mmol). Rendimiento de un 100 %. 247 (M+1).

Ejemplo 650 Preparación de un compuesto de Fórmula (1)

Preparación de un compuesto de Fórmula (1) en la que R² es 4-ciclopropil-1H-imidazol y X⁵ es N



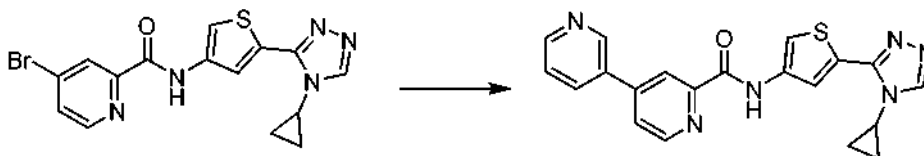
Una mezcla de ácido 4-fluoropicolínico (400 mg, 2,84 mmol) y 4-ciclopropil-1H-imidazol (322 mg, 2,98 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida, y se añadió N-metilmorfolina (0,36 ml, 3,28 mmol). La reacción se calentó a 35 °C, y se agitó durante 20 horas. A continuación, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un residuo oleoso viscoso. Este residuo se disolvió en ácido clorhídrico 1 N (5 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La fase acuosa se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color

amarillo. A este residuo se añadieron 5 ml de acetonitrilo/metanol (20:1) y la mezcla se sonicó para proporcionar una suspensión fina de sólidos. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron varias veces con acetonitrilo, y se secaron en el embudo de filtración. Los sólidos de color amarillo se recogieron para proporcionar 520 mg (Rendimiento de un 69 %) de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinico como la sal de clorhidrato.
 M + 1 = 230,1.

Ejemplo 7

Preparación de un compuesto de Fórmula (I)

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que R⁴ y R⁵ son Hidrógeno, R¹ es Ciclopropilo, R² es 3-Piridilo, X¹ es N, X² y X⁴ son CH, X³ es S, y X⁵ es N



Una suspensión de 4-bromo-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida (55 mg, 0,14 mmol), ácido 3-piridina borónico (17 mg, 0,14 mmol), dppf(Pd)Cl₂ (5,2 mg, 0,0071 mmol), carbonato potásico (49 mg, 0,35 mmol) en tolueno desgasificado (0,70 ml), agua desgasificada (0,35 ml) y etanol desgasificado (0,35 ml) se calentó a 90 °C durante 3 horas. La fase acuosa se separó, la fase orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa para dar N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida en forma de un polvo de color blanco (11 mg, rendimiento de un 20 %). N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida; C₂₀H₁₆N₆OS. 389,2 (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 11,45 (s, 1H), 9,11 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,70-8,74 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,31-8,36 (m, 2H), 8,10 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 5,8 Hz, 1H), 3,56-3,59 (m, 1H), 1,11-1,27 (m, 4H).

B. Preparación de Compuestos de Fórmula (I) variando R¹, R², X¹, X², X³, X⁴ y X⁵

De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A, pero reemplazando opcionalmente la 4-bromo-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida por otros compuestos de fórmula (16), y reemplazando opcionalmente el ácido 3-piridina borónico con otros derivados del ácido borónico apropiados, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula (I). N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-4-fenilpicolinamida; C₂₁H₁₇N₅OS. 388,0 (M+1). RMN ¹H (DM-SO) δ 11,43 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32-8,35 (m, 1H), 8,01-8,07 (m, 2H), 7,91 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,52-7,62 (m, 3H), 3,56-3,59 (m, 1H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,12-1,14 (m, 2H).

6-ciclopropil-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

C₂₃H₂₀N₆OS. 429,3 (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 11,43 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 8,03-8,06 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,56-3,59 (m, 1H), 2,20-2,23 (m, 1H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,00-1,14 (m, 6H).

N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)-6-metoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

C₂₀H₁₇N₇O₂S. 420,0 (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 12,45 (s, 1H), 8,83 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 2, 6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,94-4,00 (m, 1H), 1,00-1,11 (m, 4H).

N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

390,1 (M+1). RMN ¹H (CD₃OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1, 5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 5, 8 Hz, 1H), 3,80-3,85 (m, 1H), 1,21-1,26 (m, 2H), 1,08-1,12 (m, 2H).

6-ciclopropil-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

C₂₂H₁₉N₇OS. 430,1 (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 11,09 (s, 1H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,06-4,12 (m, 1H), 2,18-2,23 (m, 1H), 1,02-1,19 (m, 8H);

N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

C₁₉H₁₅N₇OS. 490,0 (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 11,12 (s, 1H), 9,13 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 1, 4 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 5, 8 Hz, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 1,08-1,18 (m, 4H);

5 N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-metoxibenzamida; C₂₅H₂₃N₅O₂S. 458,2 (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 10,67 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,80-7,84 (m, 3H), 7,33 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,12-1,15 (m, 2H), 1,08-1,11 (m, 2H), 0,91-0,95 (m, 4H), y

10 N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2,4-dimetoxibenzamida; GS-493153. C₂₆H₂₅N₅O₃S. 488,2 (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 10,39 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,29 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,14-1,17 (m, 2H), 1,06-1,10 (m, 2H), 0,90-0,93 (m, 4H).

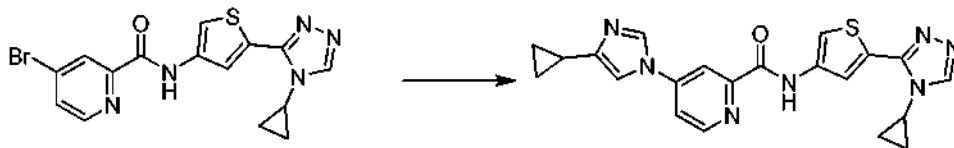
15 C. Preparación de Compuestos de Fórmula (I) variando R¹, R², X¹, X², X³, X⁴ y X⁵

De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A, pero reemplazando opcionalmente la 4-bromo-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida por otros compuestos de fórmula (16), y reemplazando opcionalmente el ácido 3-piridina borónico por otros derivados del ácido borónico apropiados, se preparan otros compuestos de Fórmula (I).

Ejemplo 8

Preparación de un compuesto de Fórmula (I)

25 A. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que R⁴ y R⁵ son Hidrógeno, R¹ es Ciclopropilo, R² es 4-Ciclopropilimidazolilo, X¹ es N, X² y X⁴ son CH, X³ es S, y X⁵ es N



30 Se calentó una suspensión de 4-bromo-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida (63 mg, 0,16 mmol), 4-ciclopropilimidazol (35 mg, 0,24 mmol), Cu₂O (1,2 mg, 0,0081 mmol), 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (5,9 mg, 0,024 mmol) (o se puede usar 8-hidroxi-quinolina como el ligando con resultados comparables), carbonato de cesio (116 mg, 0,36 mmol) y PEG-3350 (32 mg) en butironitrilo (1 ml) a 100 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida en forma de un polvo de color blanco (9,2 mg, 0,377 mmol, Rendimiento de un 13 %). C₂₁H₁₉N₇OS. 418,2 (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 11,42 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,55-3,59 (m, 1H), 1,85-1,88 (m, 1H), 1,22-1,26 (m, 2H), 1,11-1,13 (m, 2H), 0,82-0,86 (m, 2H), 0,72-0,75 (m, 2H).

B. Preparación de Compuestos de Fórmula (I) variando R¹, R², X¹, X², X³, X⁴ y X⁵

45 De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8A, pero reemplazando opcionalmente la 4-bromo-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida por otros compuestos de fórmula (16), y reemplazando opcionalmente 4-ciclopropilimidazol por otros derivados de aminoimidazol apropiados, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula (I).

4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)picolinamida; C₂₁H₁₆N₈OS x HCO₂H. 429,1 (M+1). RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,97 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52-8,68 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 3,78-3,83 (m, 1H), 1,22-1,26 (m, 2H), 1,05-1,10 (m, 2H);

3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)benzamida; C₂₁H₁₉N₇OS. 418,1 (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 1,85-1,89 (m, 1H), 1,12-1,17 (m, 4H), 0,69-0,84 (m, 4H).

4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-metilpicolinamida; GS-557119. C₂₁H₂₀N₈OS·HCl. 433,1. (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 11,18 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,08-4,11 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,02-2,05 (m, 1H), 1,02-1,11 (m, 6H), 0,87-0,89 (m,

2H).

4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-5-metilpicolinamida; GS-557120. $C_{22}H_{21}N_7OS \cdot HCl$. 432,2. (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,57-3,61 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,02-2,06 (m, 1H), 1,03-1,27 (m, 6H), 0,86-0,90 (m, 2H).

4-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida; GS-557830. $C_{22}H_{23}N_7OS$. 434,2. (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 11,43 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01-8,05 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 3,55-3,58 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,24-1,27 (m, 2H), 1,10-1,13 (m, 2H).

(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-metil-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida; GS-557832. $C_{21}H_{19}F_3N_8OS \cdot HCl$. 489,2. (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 9,24 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,01-1,05 (m, 2H), 0,84-0,88 (m, 2H), y

(S)-4-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-5-metil-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida; GS-564768. $C_{22}H_{23}F_3N_8OS \cdot HCl$. 505,2. (M+1).

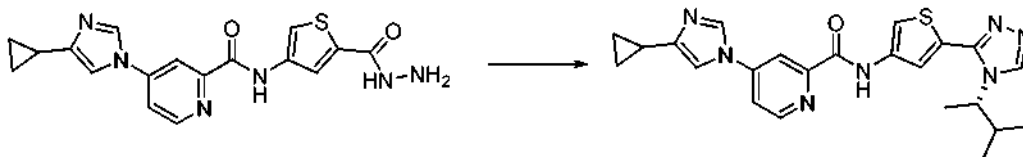
C. Preparación de Compuestos de Fórmula (I) variando R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5

De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8A, pero reemplazando opcionalmente la 4-bromo-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida por otros compuestos de fórmula (16), y reemplazando opcionalmente 4-ciclopropilimidazol por otros derivados de aminoimidazol apropiados, se preparan otros compuestos de Fórmula (I).

Ejemplo 9

Preparación de un compuesto de Fórmula (I)

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que R^4 y R^5 son Hidrógeno, R^1 es 3-Metilbutan-2-ilo, R^2 es 4-Ciclopropilimidazolilo, X^1 es N, X^2 y X^4 son CH, X^3 es S, y X^5 es N



Una mezcla de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(hidrazinocarbonil)tiofen-3-il)picolinamida (130 mg, 0,35 mmol) y tolueno (2 ml) se añadieron a un vial que se puede cerrar herméticamente. Se añadió complejo de N,N-dimetilformamida/ N,N-dimetilacetamida (120 μ l, 0,88 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadieron (S)-3-metilbutan-2-amina (170 μ l, 1,4 mmol) y ácido acético (20 μ l, 0,35 mmol), y la reacción se calentó en un reactor de microondas a 150 $^{\circ}C$ durante 30 minutos. La reacción se concentró y se purificó por RP-HPLC para proporcionar 65 mg (42 %) de (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida en forma de un sólido de color blanco.

$C_{23}H_{25}N_7OS$. 448,2. (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 11,41 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,78 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2, 6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1 Hz, 1H), 4,24 (quint, J = 8 Hz, 1H), 2,06-2,11 (m, 1H), 1,85-1,89 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 3 Hz, 3H), 0,71-0,75 (m, 4H).

B. Preparación de Compuestos de Fórmula (I) variando R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5

De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9A, pero reemplazando opcionalmente la 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(hidrazinocarbonil)tiofen-3-il)picolinamida por otros compuestos de fórmula (20), y reemplazando opcionalmente (S)-3-metilbutan-2-amina por otras aminas apropiadas, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula (I).

(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida;

$C_{21}H_{18}F_3N_7OS$. 474,1. (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,97-8,02 (m, 2H), 7,86 (d, J = 1 Hz, 1H), 5,41 (sept, J = 7 Hz, 1H), 1,79-1,89 (m, 4H), 0,71-0,86 (m, 4H).

(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(1-feniletíl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida;
 $C_{26}H_{23}N_7OS$. 482,0. (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 11,34 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,77 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 2, 6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,28-7,40 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7 Hz, 2H), 5,80 (c, J = 4 Hz, 1H), 1,85-1,92 (m, 4H), 0,71-0,86 (m, 4H).

5 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(3-hidroxibutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida;
 $C_{22}H_{23}N_7O_2S$. 450,2. (M+1). RMN 1H para el isómero principal (DMSO) δ 11,36 (s, 1H), 8,75-8,79 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,94-7,99 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 5,19 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,35 (quint, J = 7 Hz, 1H), 3,88-3,94 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 1H), 1,48-1,52 (m, 3H), 1,03-1,05 (m, 3H), 0,82-0,86 (m, 2H), 0,72-0,74 (m, 2H), y

10 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida;
 $C_{22}H_{20}F_3N_7O_2S$. 504,1. (M+1). RMN 1H para el isómero principal (DMSO) δ 11,42 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,77 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2, 6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 6 Hz, 1H), 4,77 (quint, J = 6 Hz, 1H), 4,42 (c, J = 6 Hz, 1H), 1,83-1,90 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6 Hz, 3H), 0,72-0,86 (m, 4H).

(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(2,2-dimetilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida; GS-549245. $C_{23}H_{23}N_7OS$. 446,2. (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 11,34 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,4, 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 3,6, 7,6 Hz, 1H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,15-1,17 (m, 2H), 1,07-1,14 (m, 1H), 0,75-0,79 (m, 2H), 0,66-0,69 (m, 2H) 0,65 (s, 3H).

20 (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(2,2-dimetilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida; GS-549246. $C_{23}H_{23}N_7OS$. 446,2. (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 11,34 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,4, 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 3,6, 7,6 Hz, 1H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,15-1,17 (m, 2H), 1,07-1,14 (m, 1H), 0,75-0,79 (m, 2H), 0,66-0,69 (m, 2H) 0,65 (s, 3H).

Nota: material enriquecido de forma enantiomérica obtenido por separación en una columna Chialcel OJ-H (250 x 4,6 mm, 5 micrómetros, MeOH:EtOH a 50:50, isocrática) y la estereoquímica se asignó de forma arbitraria.

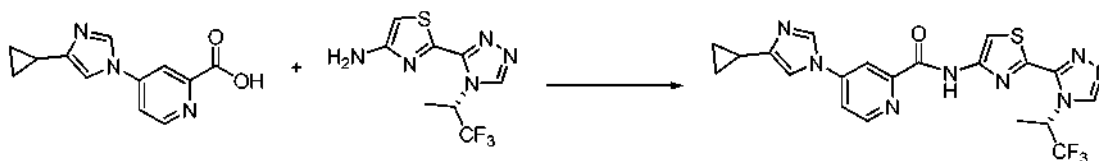
C. Preparación de Compuestos de Fórmula (I) variando R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5

30 De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9A, pero reemplazando opcionalmente la 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(hidrazinocarbonil)tiofen-3-il)picolinamida por otros compuestos de fórmula (20), y reemplazando opcionalmente (S)-3-metilbutan-2-amina por otras aminas apropiadas, se preparan otros compuestos de Fórmula (I).

Ejemplo 10

Preparación de un compuesto de Fórmula (I)

40 A. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que R^4 y R^5 son Hidrógeno, R^1 es 1,1,1-Trifluoropropan-2-ilo, R^2 es 4-Ciclopropilimidazolilo, X^1 es N, X^2 es N, X^3 es S X^4 es CH, y X^5 es N



45 Una solución de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinico (50 mg, 0,218 mmol), (S)-2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina (53 mg, 0,208 mmol), HATU (99 mg, 0,262 mmol), y N-metilmorfolina (30 μ l, 0,262 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se suspendió en acetonitrilo/agua y los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua (2 ml), acetonitrilo (2 ml) y éter dietílico (5 ml) y se secaron al vacío para proporcionar (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida en forma de un polvo de color blanco (69 mg, Rendimiento de un 71 %).

50 GS-557614. $C_{20}H_{17}F_3N_8OS \cdot HCO_2H$. 475,2. (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 0,5H, sal de formiato), 8,06 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80-6,87 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 4H), 0,71-0,86 (m, 4H).

B. Preparación de Compuestos de Fórmula (I) variando R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5

60 De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10A, pero reemplazando opcionalmente el ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinico por otros compuestos de fórmula (1), y reemplazando opcionalmente (S)-2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina por otros compuestos de fórmula (2), se prepararon los

siguientes compuestos de Fórmula (I).

4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida; GS-491317.

C₂₀H₁₈N₈O₂S. 419,2. (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 11,09 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 2,4, 6,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,05-4,08 (m, 1H), 1,83-1,87 (m, 1H), 1,06-1,17 (m, 4H), 0,70-0,85 (m, 4H).

5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiófen-3-il)-2-metoxibenzamida; C₂₃H₂₂N₅O₂S. 447,1 (M+1). RMN ¹H (CD₃CN) δ 10,06 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,94-7,96 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,49-3,55 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 1H), 1,20-1,29 (m, 2H), 1,08-1,16 (m, 4H), 0,82-0,86 (m, 2H).

5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-2-metoxibenzamida; GS-493572. C₂₂H₂₁N₇O₂S. 448,1 (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 11,19 (s, 1H), 9,22 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,81-8,02 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,80-3,84 (m, 1H), 1,85-1,90 (m, 1H), 1,08-1,11 (m, 4H), 0,96-0,98 (m, 2H), 0,79-0,81 (m, 2H).

4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida; GS-548606. C₂₀H₂₀N₈O₂S·HCl. 421,1. (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 11,28 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 5,61 (sept, J = 6,4 Hz, 1H), 1,95-1,98 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,96-0,99 (m, 2H), 0,81-0,84 (m, 2H).

(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida; GS-549173. C₂₂H₂₄N₈O₂S. 449,1. (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 11,20 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 5,38 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,03-2,09 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 1H), 1,50 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82-0,85 (m, 2H), 0,73-0,76 (m, 2H), 0,73 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiófen-3-il)-2-fluorobenzamida; GS-549150. C₂₂H₁₉FN₆O₂S. 435,2 (M+1). RMN ¹H (CD₃OD) δ 9,60 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,92-7,94 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,79-3,83 (m, 1H), 1,97-2,08 (m, 1H), 1,40-1,43 (m, 2H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,13-1,18 (m, 2H), 0,89-0,93 (m, 2H), y 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-2-fluorobenzamida; GS-549200, C₂₁H₁₈FN₇O₂S. 436,1 (M+1). RMN ¹H (CD₃OD) δ 9,84 (s a, 1H), 9,38 (s a, 1H), 8,08-8,32 (m, 2H), 7,96 (s a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 4,08-4,18 (m, 1H), 1,97-2,08 (m, 1H), 1,35-1,39 (m, 2H), 1,27-1,31 (m, 2H), 1,11-1,4 (m, 2H), 0,87-0,91 (m, 2H).

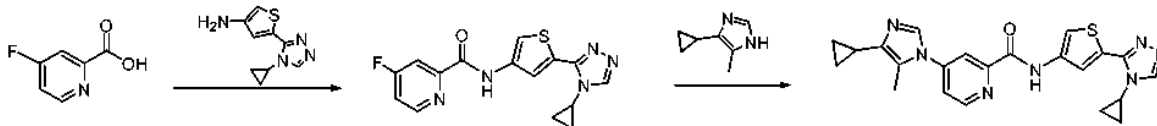
C. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (I)

De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10A, pero reemplazando opcionalmente el ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinico por otros compuestos de fórmula (1), y reemplazando opcionalmente (S)-2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina por otros compuestos de fórmula (2), se preparan otros compuestos de Fórmula (I).

Ejemplo 11

Preparación de un compuesto de Fórmula (I)

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que R⁴ y R⁵ son Hidrógeno, R¹ es Ciclopropilo, R² es 4-Ciclopropil-5-metil-1H-imidazol-1-ilo, X¹ es N, X² es CH, X³ es S, X⁴ es CH, y X⁵ es N



Se preparó N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiófen-3-il)-4-fluoropicolinamida y se purificó de una forma análoga a la del Ejemplo 10.

Etapa 1 - Preparación de 4-ciclopropil-5-metil-1H-imidazol

Se sintetizó 4-ciclopropil-5-metil-1H-imidazol de acuerdo con el siguiente procedimiento: En atmósfera de nitrógeno con agitación, se suspendió acetato de formamida (15,62 g, 150 mmol) en 40 ml de etanol anhidro. Se añadió 2-bromo-1-ciclopropilpropan-1-ona (2,64 g, 15 mmol) mediante una jeringa y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. A continuación se añadió trietilamina (21 ml, 155 mmol) y la reacción se calentó durante un periodo adicional de 12 horas a 60 °C. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en 50 ml de agua. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado (20 ml), seguido de cloruro sódico hasta que la solución se

llegó a saturar. La mezcla se puso en a embudo de decantación y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo oleoso se lavó con hexanos (2 x 100 ml) para retirar cualquier trietilamina residual, dejando un residuo oleoso que era puro en > 90 % por RMN ¹H, que se purificó adicionalmente cargándolo en un columna de gel de sílice en acetato de etilo y eluyendo con metanol de un 0 a un 10 % en acetato de etilo. Rendimiento de 0,607 g, 33 %.

Etapa 2 - Preparación de N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-4-(4-ciclopropil-5-metil-1H-imidazol-1-il)picolinamida

Se disolvieron N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-4-fluoropicolinamida (0,128 g, 0,39 mmol) y 4-ciclopropil-5-metil-1H-imidazol (0,05 g, 0,41 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (4 ml), y se añadió carbonato de cesio (0,147 g, 0,45 mmol) con agitación en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó a 35 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se lavó con agua, y se filtró. El producto sólido se recogió, se volvió a disolver en acetonitrilo:agua a 50:50 y el producto se purificó por HPLC preparativa (0,080 g, 0,186 mmol). Rendimiento de un 48 %, 432 (M+1). GS-492197. C₂₂H₂₁N₇OS. 432,14 (M+1). RMN ¹H (CD₃CN) δ 10,47 (s, 1H), 8,80 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 3,51-3,53 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,86-1,93 (m, 1H), 1,24-1,28 (m, 2H), 1,12-1,14 (m, 2H), 0,81-0,87 (m, 4H).

B. Preparación de Compuestos de Fórmula (I) variando R¹, R², X¹, X², X³, X⁴ y X⁵

De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11A, pero reemplazando opcionalmente la N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-4-fluoropicolinamida por otros compuestos fluorados, y reemplazando opcionalmente 4-ciclopropil-5-metil-1H-imidazol por compuestos similares, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula (I). N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-4-(4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)picolinamida; GS-492468. C₂₃H₁₈N₈OS. 455,1 (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 11,45 (s, 1H), 8,82-8,83 (m, 2H), 8,54-8,62 (m, 4H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 1 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 3,55-3,57 (m, 1H), 1,22-1,25 (m, 2H), 1,10-1,14 (m, 2H);

N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)picolinamida; GS-492962. C₂₃H₁₈N₈OS. 455,1 (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,89 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,80-8,85 (m, 2H), 8,76 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,13 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 3,58-3,61 (m, 1H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,12-1,16 (m, 2H); y

4-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida; GS-493632. C₁₈H₁₄BrN₇OS. 456,0 (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 11,42 (s, 1H), 8,11 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 3,52-3,7 (m, 1H), 1,21-1,23 (m, 2H), 1,06-1,10 (m, 2H).

C. Preparación de Compuestos de Fórmula (I) variando R¹, R², X¹, X², X³, X⁴ y X⁵

De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11A, pero reemplazando opcionalmente la N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-4-fluoropicolinamida con otros compuestos fluorados, y reemplazando opcionalmente 4-ciclopropil-5-metil-1H-imidazol por compuestos similares, se preparan otros compuestos de Fórmula (I).

Ejemplo 12

Ensayos biológicos

Ensayo de Quinasa por TR-FRET (Cl₅₀ Bioquímica) de ASK1 (Quinasa 1 Reguladora de la Señal de Apoptosis)

La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de la quinasa ASK1 se determinó usando un ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo [TR-FRET] usando proteína básica de mielina biotinilada [biotina-MBP] como el sustrato proteico. Se usó un robot para manipulación de líquidos Biomek FX de Beckman para realizar aplicaciones puntuales de 2 µl/pocillo de compuestos en DMSO acuoso al 2,44 % en placas de polipropileno de 384 pocillos de bajo volumen [Nunc, N° 267460] para dar una concentración final entre 100 µM y 0,5 nM de compuesto en el ensayo de quinasa. Se usó un Deerac Fluidics Equator para distribuir 3 µl/pocillo de 0,667 ng/µl [Upstate Biotechnologies, N° 14-606, o la proteína equivalente preparada internamente] y 0,1665 ng/ml de biotina-MBP [Upstate Biotechnologies, N° 13-111] en tampón (MOPS 85 mM, pH 7,0, Mg-acetato 8,5 mM, glicerol al 5 %, NP-40 al 0,085 %, DTT 1,7 mM y 1,7 mg/ml de BSA) en las placas que contenían los compuestos aplicados puntualmente. Se permitió que la enzima se incubara previamente con compuesto durante 20 minutos antes de iniciar la reacción de quinasa con la adición de 5 µl/pocillo de ATP 300 µM en tampón (MOPS 50 mM, pH 7,0, Mg-acetato 5 mM, DTT 1 mM, DMSO al 5 %) usando el Deerac Fluidics Equator. Se permitió que las reacciones de quinasa evolucionaran durante 20 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se detuvieron con la adición de 5 µl/pocillo de EDTA 25 mM usando el equipo Deerac Fluidics Equator. A continuación se usó el Biomek FX para transferir 1 µl/pocillo de cada reacción de quinasa completada a los pocillos de una placa OptiPlate-

1536 de poliestireno de color blanco [PerkinElmer, N° 6004299] que contenía 5 µl/pocillo de reactivos de detección (anticuerpo anti-fosforeonina marcado con Eu-W1024 1,11 nM [PerkinElmer, N° AD0094] y estreptavidina alofocianina 55,56 nM [PerkinElmer, N° CR130-100] en 1x tampón de detección LANCE [PerkinElmer, N° CR97-100]). La señal de TR-FRET se leyó a continuación en un lector de placas Envision de Perkin Elmer después de

5 incubar las placas a temperatura ambiente durante 2 horas. Los pocillos de control positivos para una inhibición de un 100 % se generaron intercambiando el orden de adición de las soluciones de EDTA y ATP que se han descrito anteriormente. Estos pocillos y los pocillos con una inhibición de un 0 % que contenían aplicaciones puntuales de DMSO al 2,44 % al comienzo del ensayo se usaron en el cálculo del % de inhibición para los compuestos de ensayo.

10 Cuando se someten a ensayo con el método anterior, los compuestos de Fórmula (I) inhibían ASK1. Por ejemplo;

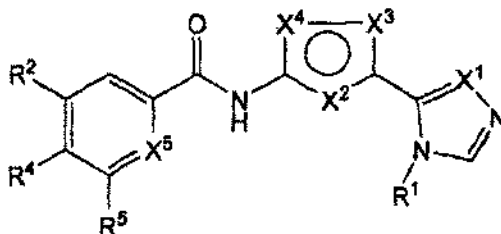
N°	Compuesto	Cl ₅₀
1	N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-4-fenilpicolinamida	191
2	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida	10
3	N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	36
4	6-ciclopropil-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	31
5	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida	204
6	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida	34
7	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(1-feniletíl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida	548
8	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(3-hidroxi-2-il)butan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida	51,
9	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2-il)butan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida	1320
10	6-ciclopropil-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	18
11	N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	6
12	4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)picolinamida	56
13	N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	109
14	N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)-6-metoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	177
15	3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)benzamida	21
16	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	7
17	N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-4-(4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)picolinamida	831
18	N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)picolinamida	320
19	N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-metoxibenzamida	> 10.000
20	N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2,4-dimetoxibenzamida	> 10.000
21	5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-2-metoxibenzamida	92
22	5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-2-metoxibenzamida	7
23	4-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)picolinamida	749
24	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	7
25	5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-2-fluorobenzamida (549150)	240

ES 2 543 428 T3

26	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	5
26	5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-2-fluorobenzamida	20
27	(R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(2,2-dimetilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiufen-3-il)picolinamida	133
28	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(2,2-dimetilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiufen-3-il)picolinamida	16
29	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-metilpicolinamida	7
30	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiufen-3-il)-5-metilpicolinamida	7
31	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	3
32	4-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiufen-3-il)picolinamida; (557830	4
33	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-metil-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

5

en la que:

10 R¹ es alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, o heterociclilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre halo, oxo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, heterociclilo, fenilo, fenoxi, -CN, -O-R⁶, -C(O)-R⁶, -OC(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁶, -N(R⁶)-C(O)-O-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)(R⁷) y -C(O)-N(R⁶)(R⁷), en donde alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, y halo;

15 en donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono; o R⁶ y R⁷ cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo;

20 R² es arilo, heteroarilo o heterociclilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, halo, haloalcoxi, oxo, -CN, -O-R⁶, -O-C(O)-R⁶, -O-C(O)-N(R⁶)(R⁷), -S-R⁶, -N(R⁶)(R⁷), -S(=O)-R⁶, -S(=O)₂-R⁶, -S(=O)₂-N(R⁶)(R⁷), -S(=O)₂-O-R⁶, -N(R⁶)-C(O)-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-O-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)(R⁷), -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁶, -C(O)-N(R⁶)(R⁷) y -N(R⁶)-S(=O)₂-R⁷, en donde el alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están además opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, oxo, -CN y -O-R⁶;

25 con la condición de que el resto heteroarilo o heterociclilo incluye al menos un átomo de nitrógeno en el anillo; R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, en donde alquilo alcoxi, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo o cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono;

30 X¹ y X⁵ son independientemente C(R³) o N, en los que cada R³ es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en donde el alquilo o el cicloalquilo están además opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, oxo, -CF₃, -O-CF₃, -N(R⁶)(R⁷), -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁷, -C(O)-N(R⁶)(R⁷), -CN y -O-R⁶;

35 X², X³ y X⁴ son independientemente C(R³), N, O o S;

con la condición de que al menos uno de X², X³ y X⁴ es C(R³); y

solo uno de X², X³ y X⁴ es O o S;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X¹ es N.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R₁ es alquilo opcionalmente sustituido de 1-6 átomos de carbono o cicloalquilo opcionalmente sustituido de 3-8 átomos de carbono, R² es heteroarilo opcionalmente sustituido y X⁵ es C(R³), en el que R³ es hidrógeno, halo, alquilo de 1-6 átomos de carbono o alcoxi de 1-6 átomos de carbono.

45

4. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R⁴ y R⁵ se eligen independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo de 1-4 átomos de carbono y alcoxi de 1-4 átomos de carbono, R¹ es cicloalquilo, y X² y X⁴ son C(R³), y X³ es S, en el que R³ es hidrógeno o metoxi.

50

5. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² es imidazolilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido.

55 6. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es heteroarilo opcionalmente sustituido con cicloalquilo,

X^2 es N, X^3 es S, y X^4 es CH, y X^5 es CH, C-halo o C-alcoxi.

7. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 2, en el que X^5 es N.

5 8. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, o 7, en el que X^2 es $C(R^3)$, X^3 es S, y X^4 es $C(R^3)$, y R^4 y R^5 se eligen independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo de 1-4 átomos de carbono y alcoxi de 1-4 átomos de carbono.

9. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 7 u 8, en el que R^1 es alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre hidroxilo, halo, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono y fenilo, y R^2 es imidazolilo sustituido con cicloalquilo.

10. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2 o 7, en el que R^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, X^2 es N, X^3 es S, y X^4 es CH.

15 11. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 7 o 10, en el que, R^4 y R^5 se eligen independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo de 1-4 átomos de carbono y alcoxi de 1-4 átomos de carbono.

12. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 7, 10 u 11, en el que R^2 es imidazolilo o piridilo, estando ambos opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo de 1-4 átomos de carbono y cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono.

13. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 7 o 10-12, en el que R^1 es alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre hidroxilo, halo, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono y fenilo.

25 14. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 7 o 10-13, en el que R^1 es alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre hidroxilo o halo.

15. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 7 o 10, en el que R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre hidroxilo, halo, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono y fenilo.

30 16. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 7, 10 o 15, en el que R^4 y R^5 se eligen independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo de 1-4 átomos de carbono y alcoxi de 1-4 átomos de carbono.

35 17. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 7, 10, 15 o 16, en el que R^2 es imidazolilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 7, 10 o 15-17, en el que R^1 es ciclopropilo.

40 19. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2 o 7, en el que R^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, X^2 es CH, X^3 es S y X^4 es CH.

20. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 7 o 19, en el que R^1 es alquilo o cicloalquilo, estando ambos opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre hidroxilo, halo, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono y fenilo, y R^2 es imidazolilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido.

45 21. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2 o 7, en el que R^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido y X^2 es N, X^3 es CH y X^4 es S.

50 22. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 7 o 21, en el que R^1 es alquilo o cicloalquilo, estando ambos opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre hidroxilo, halo, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono y fenilo.

23. El compuesto de la reivindicación 1, elegido entre:

55 N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-metoxibenzamida;

N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2,4-dimetoxibenzamida;

5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-2-metoxibenzamida;

60 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)-2-fluorobenzamida;

3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)benzamida;

65 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-2-metoxibenzamida;

- 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-2-fluorobenzamida;
 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiopen-3-il)picolinamida;
- 5 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiopen-3-il)picolinamida;
 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(1-feniletíl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiopen-3-il)picolinamida;
- 10 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(3-hidroxibutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiopen-3-il)picolinamida;
 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(3-hidroxibutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiopen-3-il)picolinamida;
- 15 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiopen-3-il)picolinamida;
 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;
- 20 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;
 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;
- 25 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;
 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-metil-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;
- 30 (S)-4-(4-terc-butíl-1H-imidazol-1-il)-5-metil-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;
 6-ciclopropil-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
- 35 N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;
 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-metilpicolinamida;
- 40 4-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiopen-3-il)picolinamida;
 (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(2,2-dimetilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiopen-3-il)picolinamida;
- 45 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-(2,2-dimetilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiopen-3-il)picolinamida;
 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiopen-3-il)picolinamida;
 N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiopen-3-il)-3,4,-bipiridina-2'-carboxamida;
- 50 6-ciclopropil-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiopen-3-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiopen-3-il)-4-(4-ciclopropil-5-metil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
- 55 N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiopen-3-il)-4-(4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiopen-3-il)-5-metilpicolinamida;
 4-(4-terc-butíl-1H-imidazol-1-il)-N-(5-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiopen-3-il)picolinamida;
- 60 4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)picolinamida;
 N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida; y
 N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)-6-metoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida.
- 65

24. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I) y

un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25. Un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de una patología en un mamífero que se puede aliviar por tratamiento con un inhibidor de ASK1.

5 26. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que la patología se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, diabetes, nefropatía diabética, enfermedades cardiorrenales, incluyendo enfermedad renal, enfermedades fibróticas, enfermedades respiratorias, EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, lesión pulmonar aguda, enfermedades hepáticas
10 agudas y crónicas y enfermedades neurodegenerativas.