



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 332 135**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/426 (2006.01) **C07D 249/14** (2006.01)
C07D 263/48 (2006.01) **C07D 271/06** (2006.01)
C07D 285/08 (2006.01) **C07D 285/12** (2006.01)
C07D 277/38 (2006.01) **C07D 277/42** (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01) **C07D 417/04** (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04754233 .7**

(96) Fecha de presentación : **02.06.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1635824**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

(54) Título: **Inhibidores p-38 basados en heterociclo de 5 miembros.**

(30) Prioridad: **03.06.2003 US 475662 P**
19.12.2003 US 531541 P

(73) Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.01.2010

(72) Inventor/es: **Dong, Qing;**
Pierre, Fabrice y
Wang, Jianqiang

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.01.2010

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 332 135 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 p-38 basados en heterociclo de 5 miembros.

5 Campo

Se proporcionan aquí compuestos de aminoarilo heterocíclicos de 5 miembros sustituidos que tienen actividad inhibidora de citoquina. También se proporcionan los usos de los compuestos de aminoarilo heterocíclicos de 5 miembros sustituidos para tratar afecciones asociadas con quinasas p38 α y β y para tratar afecciones asociadas con quinasa p38.

Antecedente

La WO2003/002544 describe ciertos compuestos N heterocíclicos que bloquean la producción de citoquina a través de la inhibición de quinasa p38.

Un gran número de citoquinas participan en la respuesta inflamatoria, que incluye IL-1, IL6, IL-8 y TNF- α . La sobreproducción de citoquinas tales como IL-1 y TNF- α están implicadas en una amplia variedad de enfermedades, que incluyen enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, soriasis, esclerosis múltiple, choque por endotoxinas, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, y falla cardiaca congestiva, entre otras (Henry *et al.*, Drugs Fut., 24:1345-1354 (1999); Salituro *et al.*, Curr. Med. Chem., 6:807-823 (1999)). La evidencia en los pacientes humanos indica que los antagonistas de proteína de las citoquinas son efectivos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tal como, por ejemplo, el anticuerpo monoclonal para TNF- α (Remicade) (Rankin *et al.*, Br. J. Rheumatol., 34:334-342 (1995)), y proteína de fusión Fc de receptor de TNF- α soluble Etanercept (Moreland *et al.*, 25 Ann. Intern. Med., 130:478-486 (1999)).

La biosíntesis de TNF- α ocurre en muchos tipos de células en respuesta a un estímulo externo, tal como, por ejemplo, un mitógeno, un organismo infeccioso, o trauma. Los mediadores importantes de la producción de TNF- α son las quinasas de proteína activada por mitógeno (MAP), y en particular, las quinasas p38. Se activan estas quinasas en respuesta a varios estímulos por tensión, que incluyen pero no se limitan a citoquinas proinflamatorias, endotoxina, luz ultravioleta, y choque osmótico. La activación del p38 requiere fosforilación dual mediante quinasa MAP en dirección ascendente, quinasas (MKK3 y MKK6) en treonina y tirosina dentro de un motivo Thr-Gly-Tyr característico de isozimas p38.

Existen cuatro isoformas conocidas de p38, es decir, p38 α , p38 β , p38 γ , y p38 δ . Se expresan las isoformas α y β en células inflamatorias y son moduladores clave de producción de TNF- α . La inhibición de las enzimas p38 α y β en células resulta en niveles reducidos de expresión TNF- α . También, la administración de inhibidores de p38 α y β en modelos animales de enfermedad inflamatoria ha probado que tales inhibidores son efectivos en el tratamiento de aquellas enfermedades. De acuerdo con lo anterior, las enzimas p38 tienen un papel importante en procesos inflamatorios mediados por IL-1 y TNF- α . Los compuestos que se reportan inhiben la quinasa p38 y las citoquinas tales como IL-1 y TNF- α para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias se describen en las Patentes US Nos. 6,277,989 y 6,130,235 otorgada a Scios, Inc; Patentes US Nos. 6,147,080 y 5,945,418 otorgada a Vertex Pharmaceuticals Inc; Patentes US Nos. 6,251,914, 5,977,103 y 5,658,903 otorgada a Smith-Kline Beecham Corp.; Patentes US Nos. 5,932,576 y 6,087,496 otorgada a G.D. Searle & Co.; WO 00/56738 y WO 01/27089 otorgada a Astra Zeneca; WO 01/34605 otorgada a Johnson & Johnson; WO 00/12497 (derivados de quinazolina como inhibidores de quinasa p38); WO 00/56738 (derivados de piridina y pirimidina para el mismo propósito); WO 00/12497 (discute la relación entre los inhibidores de quinasa p38); y la WO 00/12074 (compuestos de piperazina y piperidina útiles como inhibidores p38).

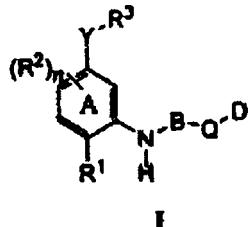
Los compuestos de pirrolotriazina útiles como inhibidores de quinasa tirosina se describen en la solicitud de patente US Serie No. 09/573,829 presentada en Mayo 18, 2000, asignada a Bristol-Myers Squibb. Adicionalmente, los inhibidores de quinasa pirrolotriazina se describen en la WO 02/40486, asignada a Bristol-Myers Squibb. Las solicitudes recientes: WO 03/032970, WO 03/033482, WO 03/032971, WO 03/032986, WO 03/032980, WO 03/032987, WO 03/033483, WO 03/033457 y WO 03/032972 se incorporan en esta solicitud. Una serie de aminoarilo de anillo heterocíclico de 5 y 6 miembros sustituido útil como inhibidores de IMPH se describe en la WO 00/25780. Cada una de las solicitudes de patente, patentes y publicaciones referidas aquí se incorporan como referencia.

Resumen

Se proporcionan los compuestos para uso en las composiciones y métodos para modular la actividad de citoquinas. En una realización, se utilizan los compuestos en composiciones y métodos para modular quinasa p38, que incluyen, pero no se limitan a actividad de quinasa p38 α y p38 β . En ciertas realizaciones, los compuestos son compuestos heterocíclicos que se sustituyen con un grupo funcional cicloalquilamida. En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados aquí son aminotiazoles sustituidos.

ES 2 332 135 T3

Se proporcionan aquí compuestos de fórmula I:



en donde:

¹⁵ R¹ es hidrógeno, metilo, halo, hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alquinilo inferior, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, ciano, -NH₂, -NR⁴R⁵ o -OR⁴;

²⁰ R^2 se adhiere a cualquier átomo de carbono disponible del anillo fenilo A y en cada ocurrencia se selecciona independientemente de alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo inferior, halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-OR^4$, $-CN$, $-NR^4R^5$; $-S(=O)alquilo$, $-S(=O)arilo$, $-NHSO_2-arileno-R^4$, $-NHSO_2alquilo$, $-CO_2R^4$, $-CONH_2$, $-SO_3H$, $-S(O)alquilo$, $-S(O)arilo$, $-SO_2NHR^4$, y $-NHC(=O)NHR^4$;

n es 0, 1 o 2;

²⁵ R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo, -OR⁴, alquilo sustituido, cicloalquilo, -CR⁴cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido;

Y es $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$;

30 Z es NR⁴, S o O;

B es un sistema de anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos R¹³;

Q se selecciona independientemente de un enlace sencillo, -O-, -S-, -NR⁴-, -S(O)-, -SO₂-, -C(O)-, -CO(O)-, -C(O)NH-(alquilo C₀₋₄) o -CH₂-;

D es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que contiene opcionalmente hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en donde un CH₂ adyacente a cualquiera de los dichos heteroátomos N, O o S se sustituye opcionalmente con oxo (=O) o D es alquilo C₁₋₆, y en donde D se sustituye opcionalmente por uno a cuatro grupos (CR⁹R¹⁰)_wE;

w es un entero que tiene un valor de 0-4;

⁴⁵ R¹⁰ se selecciona de H, alquilhidroxi C₁-C₄, alquilarilo C₁-C₄ y alquilheteroarilo C₁-C₄, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo es no sustituido o sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halo, NO₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo, haloalcoxi, OH, alcoxi C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, CN, NH₂, NR⁶R⁷, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, SO₃R⁶, SO₂NR⁶, CO₂H, CO₂R⁶, y CONR⁶R⁷;

50 E se selecciona de H, halógeno, NO₂, alquilo C₁-C₄,cicloalquilo C₃-C₁₀,alquenilo C₂-C₆,alquinilo C₂-C₆, haloalquilo, haloalcoxi, OH, OR⁶, CN, CHO, CO₂R⁶, CONR⁶R⁷, OCOR⁶, OC(=O)OR⁶, OC(=O)NR⁶R⁷, OCH₂CO₂R⁶, C(=O)R⁶, NH₂, NHR⁶, NR⁶R⁷, NR⁷C(=O)R⁶, NR⁷C(=O)OR⁶, NR⁷C(=O)C(=O)OR⁶, NR⁷C(=O)C(=O)NR⁶R⁷, NR⁷C(=O)C(=O)(alquilo C₁-C₆), NR⁷C(=NCN)OR⁶, NR⁷C(=O)NR⁶R⁷, NR⁷C(=NCN)NR⁶R⁷, NR⁷C(=NR⁶)NR⁷R⁸, NR⁶SO₂NR⁶R⁷, NR⁷SO₂R⁶, SR⁶, S(=O)R⁶, SO₂R⁶, SO₃R⁷, SO₂NR⁶R⁷, NHOH, NHOR⁶, NR⁶NR⁷NR⁸, NCOR⁶OH, N(CO₂R⁶)OH, CONR⁷(CR⁹R¹⁰)_pR⁶, CO(CR⁹R¹⁰)_pO(CHR⁹)_qCO₂R⁶, CO(CR⁹CR¹⁰)_pR⁶, CO(CRR¹⁰)_pO(CR⁹R¹⁰)_pO(CHR⁹)_qCO₂R⁶, CO(CR⁹CR¹⁰)_pOR⁶, CO(CR⁹R¹⁰)_pO(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, CO(CR⁶CR¹⁰)_pNR⁶R⁷, OC(O)O(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, O(CO)_m(CR⁹R¹⁰)_pR⁶, O(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷mNR⁷C(O)(CR⁹R¹⁰)_pOR⁶, NR⁷C(=NC)(CR⁹R¹⁰)_pR⁶, NR⁷CO(CR⁹R¹⁰)_pR⁶, NR⁶R⁷, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mOR⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_pCO₂R⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, NR⁷, NR³(CR⁹R¹⁰)_nSO₂(CR⁹R¹⁰)_pCO₂R⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_nSO₂(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, CONR⁷(CR⁹R¹⁰)_nSO₂(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, SO₂NR⁷(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, SO₂NR⁶(CR⁹R¹⁰)_mOR⁶, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilmetilo C₃-C₁₀, arilo, heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo y alquilarilo, en donde dichos grupos arilo son no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R¹².

m es un entero que tiene un valor de 2-6;

65 p es un entero que tiene un valor de 1-3;

q es un entero que tiene un valor de 0-3:

ES 2 332 135 T3

R es un entero que tiene un valor de 0-6;

5 R¹² en cada ocurrencia se selecciona independientemente de halo, NO₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo, haloalcoxi, OH, oxo, alcoxi C₁-C₄, OR⁶, O(CR⁹R¹⁰)CO₂R⁶, O(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, O(CR⁹R¹⁰)_pCN, O(CR⁹R¹⁰)_rC(=O)NR⁶R⁷, alquilcarbonilo C₁-C₄, CN, NH₂, NHR⁶, NR⁶R⁷, NR⁷(CR⁹R¹⁰)CO₂R⁶, NR⁷OR⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mOR⁶, NR⁷CH((CR⁹R¹⁰)_pOR⁶)₂, NR⁷C((CR⁹R¹⁰)_pOR⁶)₃, NR⁷C(=O)R⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, SO₃R⁷, CO₂H, CO₂R⁶, y CONR⁶R⁷;

10 R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior y cicloalquilo inferior;

10 R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior y cicloalquilo inferior;

15 R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente como sigue:

15 i) R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇(alquilo C₀-C₅)carbonilo, alcoxcarbonilo C₁-C₆, aril(alquilo C₀-C₅)carbonilo, arilo(alcoxi C₁-C₅)carbonilo, heterocíclico (alquilo C₀-C₅)carbonilo, heterocíclico(alcoxi C₁-C₅)carbonilo, alquilsulfonilo C₁-C₆, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilarilo C₀-C₄, alquilheterocíclico C₀-C₄, en donde dichos grupos cicloalquilo, arilo, o heterocíclico son no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, F, Cl, Br, haloalquilo, NO₂ y CN; o

20 ii) R⁶ y R⁷, o R⁶ y R⁸, o R⁷ y R⁸, cuando ambos sustituyentes están en el mismo átomo de nitrógeno (como en (-NR⁶R⁷) o (-NR⁷R⁸)), se pueden tomar juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren para formar un heterociclo seleccionado de 1-aziridinilo, 1-azetidinilo, 1-piperidinilo, 1-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, 1-piperazinilo, 1-imidazolilo, 3-azabiciclo(3,2,2)nonan-3ilo, y 1-tetrazolilo, el dicho heterociclo se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado de oxo, alquilo C₀-C₄OH, alquilo C₀-C₄Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₀-C₄CONH₂, alquilo C₀-C₄CO₂alquilo C₀-C₄, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, alquilcarbonilo C₀-C₆, cicloalquilcarbonilo C₃-C₇, alcoxcarbonilo C₁-C₆, cicloalcoxcarbonilo C₃-C₇, -NHCOalquilo, arilo, heteroarilo, arilalcoxcarbonilo, heteroarilalcoxcarbonilo, alquilsulfonilo C₁-C₆, arilsulfonilo y heteroarilsulfonilo;

30 R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

35 R¹³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, cicloalquilalquilaminocarbonilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclico, alquiltio, alquilaminocarbonilo o cicloalquilo inferior; en donde los sustituyentes en el grupo alquilo se seleccionan de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alcoxi, oxo (=O), alcanoilo, arilloxi, alcanoilooxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, aminas disustituidas en las que los 2 sustituyentes amino se seleccionan de alquilo, arilo o aralquilo; alcanoiloamino, 40 aroilamino, aralcanoiloamino, alcanoiloamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoiloamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltonio, arilitiono, aralquiltonio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido, por ejemplo SO₂NH₂, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo CONH₂, carbamilo sustituido por ejemplo CONHalquilo, CONHarilo, CONHaralquilo o casos en donde existen dos sustituyentes en el 45 nitrógeno seleccionado de alquilo, arilo o aralquilo; alcoxcarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterociclos no sustituidos o sustituidos, tales como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares y los sustituyentes en el grupo arilo se seleccionan de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcanoilo, alcanoilooxi, amino, arilamino, aralquilamino, dialquilamino, alcanoiloamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, cianoalquilo, heterociclico, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxcarbonilo, aminocarbonilo, alquiltonio, 50 arilitiono, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquisulfonilo, sulfonamido, arilloxi y CONR^aR^b, en donde R^a y R^b se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxcarbonilaminoalquilo y alquilamino; o R^a y R^b junto con el nitrógeno en el que ellos se sustituyen, para formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 3-6 miembros. El sustituyente se puede sustituir adicionalmente por hidroxi, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquilo sustituido o aralquilo. Adicionalmente con la condición que, si R¹ representa OR⁴ - tal OR⁴ es diferente de metoxi - 55 R³ es diferente de hidrógeno.

60 Los grupos A, Y, R¹, R², R³, B, Q y D se seleccionan tal que el compuesto resultante tiene efecto sobre la actividad de citoquina.

También de interés son cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, éteres de enol, ésteres de enol, solvatos e hidratos de los compuestos descritos aquí. Las sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no se limitan a, sales de amina, tal como pero no se limitan a N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoníaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilenodiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-paraclorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metal alcalino, tales como pero no limitados a litio, potasio y sodio; sales de metales alcalino-térreos, tales como pero no limitados a bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tal como pero no se limitan a zinc, aluminio, y otras sales de metal, tales como pero no limitados a fosfato hidrógeno de sodio y fosfato

ES 2 332 135 T3

de disodio; y que también incluye, pero no se limita a, sales de ácidos minerales, tales como pero no limitados a clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como pero no limitadas a acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos.

- 5 También se proporcionan composiciones farmacéuticas formuladas para la administración mediante una ruta apropiada y medios que contienen concentraciones efectivas de uno o más de los compuestos proporcionados aquí, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, que suministran cantidades efectivas para el tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos que se modulan o de otra forma se afectan por la actividad de citoquina, en una realización, la actividad de quinasa p38, o en la que está implicada la actividad de citoquina, en una realización, la actividad de quinasa p38. Las cantidades efectivas y concentraciones son efectivas para el alivio de cualquiera de los síntomas de cualquiera de las enfermedades o trastornos.

La invención se relaciona adicionalmente con compuestos como se proporciona aquí, para tratamiento, prevención, o alivio de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por o en los que está implicada la actividad de citoquina, en una realización, la actividad de quinasa p38. Esto incluye métodos de tratamiento, prevención y alivio de uno o más síntomas de las enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades víricas, utilizando uno o más de los compuestos proporcionados aquí, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 20 También se proporcionan los compuestos y composiciones para modular la actividad de citoquinas, en una realización, la actividad de quinasas p38.

También se proporcionan los compuestos o composiciones para reducir la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles, que incluyen, pero no se limitan a sintasa de endoperóido de prostaglandin-2 (PGHS-2), también denominada como ciclooxygenasa-2 (COX-2), en un sujeto en necesidad de los mismos mediante administración de uno o más.

En la práctica, los métodos, cantidades efectivas de los compuestos o composiciones que contienen concentraciones terapéuticamente efectivas de los compuestos, que se formulan para suministro sistémico, incluyen suministro parenteral, oral, o intravenoso, o aplicación local o tópica, para el tratamiento de citoquina, en una realización, quinasa p38, enfermedades o trastornos mediados, o enfermedades o trastornos en los que está implicada la actividad de citoquina, en una realización, actividad de quinasa p38, que incluye, pero no se limita a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades víricas, se administran a un individuo que exhibe los síntomas de estas enfermedades o trastornos. Las cantidades son efectivas para aliviar o eliminar uno o más síntomas de las enfermedades o trastornos.

Se proporcionan los artículos de fabricación que contienen material de empaque, un compuesto o composición, o derivado farmacéuticamente de los mismos, que son efectivos para modular la actividad de citoquinas, en una realización, quinasas p38, o para tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de citoquina, en una realización, quinasa p38, enfermedades o trastornos mediados, o enfermedades o trastornos en los que está implicada la actividad de citoquina, en una realización, actividad de quinasa p38, dentro del material de empaque, y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o derivado farmacéuticamente de los mismos, se utiliza para modular la actividad de citoquina, en una realización, la actividad de quinasas p38, o para tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de citoquina, en una realización, quinasa p38, enfermedades o trastornos mediados, o enfermedades o trastornos en los que está implicada la actividad de citoquina, en una realización, actividad de quinasa p38.

Descripción detallada de las realizaciones

A. Definiciones

A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado como se conoce comúnmente por una persona medianamente versada en la técnica. Todas las patentes, 55 solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones se incorporan como referencia en su totalidad. En el caso que exista una pluralidad de definiciones para un término aquí, aquellos en esta sección prevalecen a menos que se establezca de otra forma.

Como se utiliza aquí, p38 α se refiere a la enzima descrita en Han J, Richter B, Li Z, Kravchenko V, Ulevitch RJ. Molecular cloning of human p38 MAP kinase. Biochim Biophys Acta. 1995 ;1265(2-3):224-7. Como se utiliza aquí, p38 β se refiere a la enzima descrita en Jiang Y, Chen C, Li Z, Guo W, Gegner JA, Lin S, Han J. Characterization of the structure and function of a new mitogen-activated protein kinase (p38beta).J Biol Chem. 1996 Jul 26;271 (30):17920-6. Como se utiliza aquí, p38 γ se refiere a la enzima descrita en Li, Z.; Jiang, Y.; Ulevitch, R. J.; Han, J.: The primary structure of p38-gamma: a new member of p38 group of MAP kinases. Biochem. Biophys. Res. Commun. 228: 334-340, 1996. Como se utiliza aquí, p38 δ se refiere a la enzima descrita en Molecular Cloning and Characterization of a Novel p38 Mitogen-activated Protein kinase, Xuhong Sunny Wang, Katrina Diener, Carl L. Manthey, Shen-wu Wang, Bradley Rosenzweig, Jeffrey Bray, John Delaney, Craig N. Col, Po-Ying Chan-Hui , Nathan Mantlo, Henri S. Lichenstein, Mark Zukowski and Zhengbin Yao.

ES 2 332 135 T3

El término “afección asociada a p38”, como se utiliza aquí significa cualquier enfermedad o afección en la que el p38 se conoce por jugar un papel. Esto incluye, afecciones que se conocen por ser originadas por la sobreproducción de IL-1, TNF, IL-6 o IL-8. Tales afecciones incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedad vírica, y 5 enfermedades neurodegenerativas.

Como se utiliza aquí, derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto incluyen sales, ésteres, éteres de enol, ésteres de enol, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos de los mismos. Se pueden preparar tales derivados fácilmente por aquellos expertos en esta técnica utilizando métodos conocidos para tal derivación. Se pueden administrar los compuestos producidos a animales o humanos sin efectos tóxicos sustanciales y son farmacéuticamente activos o son profármacos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de amina, tal como pero no se limita a N,N-dibenciletilenodiamina, cloroprocaína, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilenodiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmethylbenzimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metal alcalino, tales como pero no limitadas a litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinotérreos, tales como pero no limitadas a bario, calcio y magnesio; sales de metal de transición, tales como pero no limitadas a zinc; y otras sales de metal, tales como pero no limitados a fosfato hidrógeno de sodio y fosfato de disodio; y que también incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales, tales como pero no limitados a clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como pero no limitados a acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, 10 ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos. Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo y heterociclico de grupos acídicos, que incluyen, pero no se limita a, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfónicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfénicos y ácidos borónicos. Los éteres de enol farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, derivados de la fórmula C=C(OR) en donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, 15 heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclico. Los ésteres de enol farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, derivados de la fórmula C=C(OC(O)R) en donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquil o heterociclico. Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con uno o más disolventes o moléculas de agua, o 1 a aproximadamente 100, o 1 a aproximadamente 10, o uno a aproximadamente 2, 3 o 4, disolventes o moléculas de agua.

Como se utiliza aquí, los términos “tratar” o “tratamiento” abarcan cualquiera o ambas respuestas y medidas profiláticas, por ejemplo, diseñadas para inhibir o retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno, logrando una reducción parcial o completa de los síntomas o estado de enfermedad, y/o para aliviar, mejorar, reducir, o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas. El tratamiento también abarca cualquier uso farmacéutico de las composiciones aquí, tal 30 como uso para tratar enfermedades o trastornos mediados por quinasa P-38.

Como se utiliza aquí, el alivio de los síntomas de un trastorno particular mediante administración de un compuesto particular o composición farmacéutica se refiere a cualquier reducción, sea permanente o temporal, duradera o transitoria que se puede atribuir a o asociar con la administración de la composición.

Como se utiliza aquí inhibición de quinasa p-38 α/β significa que se inhiben cualquier quinasa p38 α y/o p38 β . Así, cuando se hace referencia a un valor IC₅₀ para inhibir quinasa p-38 α/β significa que el compuesto tiene tal efectividad para inhibir por lo menos uno de, o ambos de, quinasas p38 α y p38 β .

Como se utiliza aquí, el IC₅₀ se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de prueba particular que logra una inhibición de 50% de una respuesta máxima, tal como modulación de actividad de quinasa p-38, en un ensayo que mide tal respuesta.

Como se utiliza aquí, el EC₅₀ se refiere a una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de prueba particular que provoca una respuesta dependiente de dosis en 50% de la expresión máxima de una respuesta particular que se induce, provoca, o potencia mediante el compuesto de prueba particular.

Se sabe que los compuestos proporcionados aquí pueden contener centros quirales. Tales centros quirales pueden tener la configuración (R) o (S), o pueden tener una mezcla de las mismas. Así, los compuestos proporcionados aquí 55 pueden ser enantioméricamente puros, o ser mezclas estereoisoméricas o diastereoméricas.

Como se utiliza aquí, sustancialmente puro significa suficientemente homogéneo para aparecer libre de impurezas fácilmente detectables según se determina mediante métodos de análisis estándar, tales como cromatografía de capa delgada (TLC), electrofóresis de gel, cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) y espectrometría de masa (MS), utilizados por aquellos expertos en la técnica para evaluar tal pureza, o suficientemente puro tal que la purificación adicional no alteraría de forma detectable las propiedades físicas y químicas, tales como actividades biológicas y enzimáticas, de la sustancia. Los métodos para la purificación de los compuestos para producir compuestos sustancial y químicamente puros son conocidos por aquellos expertos en la técnica. Un compuesto sustancial y químicamente puro puede, sin embargo, ser una mezcla de estereoisómeros. En tales casos, la purificación adicional puede incrementar la actividad específica del compuesto. La descripción actual significa que incluye todos tales posibles isómeros así como también, sus formas racémicas y ópticamente puras. Se pueden preparar isómeros (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L) ópticamente activos utilizando sintonos o reactivos quirales o resueltos utilizando técnicas convencionales, tales como HPLC de fase inversa. Cuando los compuestos descritos aquí contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros

ES 2 332 135 T3

de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otra forma, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. En forma similar, también se pretende que se incluyan todas las formas tautoméricas.

El término “alquilo” se refiere a grupos de hidrocarburo no sustituidos rectos o ramificados de 1 a 20 átomos de carbono, en una realización, 1 a 7 átomos de carbono. La expresión “alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo no sustituidos de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando se utiliza un subíndice con referencia a un grupo alquilo u otro grupo, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo puede contener. El término “alquilo C₀₋₄” incluye un enlace y grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

El término “alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alcoxi, oxo (=O), alcanoilo, ariloxi, alcanoilooxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, aminas disustituidas en las que los 2 sustituyentes amino se seleccionan de alquilo, arilo o aralquilo; alcanoiloamino, aroilamino, aralcanoiloamino, alcanoiloamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoiloamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido, por ejemplo SO₂NH₂, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo CONH₂, carbamilo sustituido por ejemplo CONHalquilo, CONHarilo, CONHaralquilo o casos en donde existen dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado de alquilo, arilo o aralquilo; aloxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterociclos no sustituidos o sustituidos, tales como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares. En donde el sustituyente en el alquilo sustituido adicionalmente, será con alquilo, alcoxi, arilo, o aralquilo.

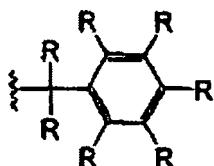
Cuando el término alquilo se utiliza en relación con otro grupo, como un heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo, esto significa que el grupo identificado se une directamente a través de un grupo alquilo que puede ser de cadena recta o ramificada. En el caso de los sustituyentes, como en “cicloalquilalquilo sustituido”, la porción alquilo del grupo puede, a pesar de ser de cadena recta o ramificada, se sustituye como se mencionó anteriormente para los grupos alquilo sustituidos y/o se puede sustituir el grupo conectado como se menciona aquí para ese grupo.

El término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “arilo” se refiere a grupos de hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tal como grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo. Cuando se sustituye el arilo, se puede sustituir cada anillo del arilo.

El término “arilo sustituido” se refiere a un grupo arilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcanoilo, alcanoilooxi, amino, arilamino, aralquilamino, dialquilamino, alcanoiloamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, cianoalquilo, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, aloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquisulfonilo, sulfonamido, ariloxi y CONR^aR^b, en donde R^a y R^b se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alenilo, alinilo, cicloalquilo y alquilamino; o R^a y R^b junto con el nitrógeno en el que ellos son sustituidos para un anillo heteroarilo o heterocíclico de 3-6 miembros. El sustituyente se puede sustituir adicionalmente por hidroxi, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquilo sustituido o aralquilo.

El término “aralquilo” se refiere a un grupo arilo unido directamente a un grupo alquilo, tal como bencilo, en donde el grupo alquilo puede ser de cadena recta o ramificada. En el caso de un “aralquilo sustituido”, la porción alquilo del grupo puede, además ser de cadena recta o ramificada, ser sustituido como se mencionó anteriormente para los grupos alquilo sustituidos y/o la porción arilo se puede sustituir como se mencionó para el arilo sustituido:



Así, el término “bencilo opcionalmente sustituido” se refiere al grupo en donde cada grupo R puede ser hidrógeno o también se puede seleccionar de alquilo, halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxi, alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi, y benciloxi, y otros grupos mencionados anteriormente. Por lo menos dos de estos grupos “R” debe ser hidrógeno y en una realización, por lo menos cinco de los grupos “R” son hidrógeno. En ciertas realizaciones, el grupo bencilo es



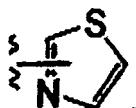
El término “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático por ejemplo, que es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembro, que tiene por lo menos un heteroátomo y por lo menos un átomo de carbono que contiene el anillo. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroáto-

ES 2 332 135 T3

mo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, dado que el número total de heteroátomos en cada anillo es cuatro o menos y cada anillo tiene por lo menos un átomo de carbono. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclico y tricíclico pueden contener solo átomos de carbono y puede ser saturado, parcialmente saturado o no saturado. Se pueden oxidar opcionalmente los átomos de nitrógeno y átomos de azufre y se pueden cuaternizar adicionalmente los átomos de nitrógeno. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir por lo menos un anillo completamente aromático pero el otro anillo o anillos fusionados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo se puede adherir a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo.

Un “heteroarilo sustituido” tiene uno a cuatro sustituyentes en uno cualquiera o más de los anillos que comprende el grupo heteroarilo. Se pueden seleccionar los sustituyentes de aquellos 30 mencionados adelante para los grupos heterociclo.

Grupos heteroarilo monocíclico de ejemplo incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, es decir,



20

tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

Grupos heteroarilo bicíclicos de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzopuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y similares.

Grupos heteroarilo tricíclicos de ejemplo incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

El término “alquenilo” se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 2 a 15 átomos de carbono, y en otras realizaciones, 2 a 8 átomos de carbono, que tienen uno a cuatro enlaces dobles.

El término “alquenilo sustituido” se refiere a un grupo alquenilo sustituido por uno a dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alcoxi, alcanoilo, alcanoilooxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoiloamino, tiol, alquilitio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino, y heterociclos sustituidos y no sustituidos, que incluyen indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidiloy similares.

El término “alquinilo” se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 2 a 15 átomos de carbono, y en otras realizaciones, 2 a 8 átomos de carbono, que tienen uno a cuatro enlaces triples.

El término “alquinilo sustituido” se refiere a un grupo alquinilo sustituido por un sustituyente seleccionado de halo, hidroxi, alcoxi, alcanoilo, alcanoilooxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoiloamino, tiol, alquilitio, alquiltiono, alcilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino y heterociclo sustituido y no sustituido, por ejemplo imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidiloy similares.

El término “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo cíclico no aromático saturado o parcialmente saturado, en ciertas realizaciones, que contiene 1 a 3 anillos y 4 a 7 carbonos por anillo que se pueden fusionar adicionalmente con un anillo carbocíclico C₃-C₇ insaturado. Grupos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodécilo, ciclododecilo, y adamantilo. Un “cicloalquilo sustituido” se sustituye con uno o más grupos alquilo o alquilo sustituido como se describió anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes alquilo. La expresión “cicloalquilo inferior” se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo cíclico no aromático saturado o insaturado que contiene 4 a 5 átomos de carbono.

Los términos “heterociclo”, “heterocíclico” y “heterociclo” cada uno se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, saturado o no saturado, por ejemplo, que es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene por lo menos un heteroátomo en por lo menos un átomo de carbono -que contiene el anillo. Así, el término “heterociclo” incluye grupos heteroarilo como se describió anteriormente. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde también se pueden oxidar opcionalmente los heteroátomos de nitrógeno y azufre y también se puede cuaternizar opcionalmente los heteroátomos de nitrógeno. El grupo heterocíclico se puede adherir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

ES 2 332 135 T3

- Grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, piperazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, 5 N-oxo-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1, 1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo, y triazolilo, y similares.

- Grupos heterocíclicos bicíclicos de ejemplo incluyen 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo (2,3-c)piridinilo, furo (3,1-b)piridinilo) o furo(2,3-b)piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolintlo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotriopiranilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotriopiranilo, dihidrobenzotriopiranil sulfona, dihidrobenzopiranilo, indolinilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo, y similares.

También incluidos están heterociclos más pequeños, tales como epóxidos y aziridinas.

- Un “heterociclo sustituido” será sustituido con uno o más grupos alquilo o aralquilo como se describió anteriormente, y/o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes alquilo.

- A menos que se indique otra cosa, cuando se hace referencia a un heterociclo o heteroarilo mencionado específicamente, la referencia está destinada a incluir aquellos sistemas que tienen el número máximo de enlaces dobles no acumulativos o el menor de aquel número máximo de enlaces dobles. Así, por ejemplo, el término “isoquinolina” se refiere a isoquinolina y tetrahidroisoquinolina. El término “diazepina” se refiere a un anillo heterociclo que tiene por lo menos un anillo de siete átomos con dos átomos de nitrógeno en el anillo de siete miembros, que incluye una diazepina completamente saturada o insaturada.

El término “heteroátomos” incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término “haloalquilo” significa un alquilo que tiene uno o más sustituyentes halo.

- El término “perfluorometilo” significa un grupo metilo sustituido por uno, dos. O tres átomos de flúor, es decir, CH₂F, CHF₂ y CF₃. El término “perfluoroalquilo” significa un grupo alquilo que tiene de uno a cinco átomos de flúor, tales como pentafluoroetilo.

El término “haloalcoxi” significa un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, “haloalcoxi” incluye -OCF₃.

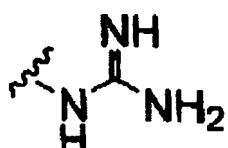
- El término “carbocíclico” significa una anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. Así, el término incluye anillos cicloalquilo y arilo. El anillo carbocíclico puede ser sustituido en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan de aquellos mencionados anteriormente para grupos cicloalquilo y arilo.

Cuando se utiliza el término “insaturado” aquí para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo ser completamente insaturado o parcialmente insaturado.

- Las definiciones para los otros varios grupos que se mencionan anteriormente en relación con alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heterociclo sustituido, cicloalquilo sustituido, y sucesivamente, son como sigue: alcoxi es -OR^a, alcanoilo es -C(=O)R^a, ariloxi es -OAr, alcanoilooxi es -OC(=O)R^a, amino es -NH₂, alquilamino es NHR^a, arilamino es -NHA_r, aralquilamino es NH-R_b-Ar, amina disustituida o dialquilamino es NR^cR^d, alcanoiloamino es -NH-C(=O)R^a, aroilamino es -NH-C(=O)Ar, aralcanoiloamino es NH-C(=O)R^b-Ar, tiol es -SH, alquiltio es -SR^a, ariltio es -SAr, aralquiltio es -S-R^b-Ar, alquiltiono es -S(=O)R^a, ariltiono es -S(=O)Ar, aralquiltiono es -S(=O)R^b-Ar, alquilsulfonilo es -SO_(q)R^a, arilsulfonilo es -SO_(q)Ar, arilsulfonilamina es -NSO_(q)Ar, alquilsulfonilamina es NSO₂R^a, aralquilsulfonilo es -SO_(q)R^b-Ar, sulfonamido es -SO₂NH₂, nitro es -NO₂, carboxi es -CO₂H, carbamilo es -CONH₂, carbamilo sustituido es -C(=O)NHR^c o -C(=O)NRR^d, alcoxcarbonilo es -C(=O)OR^a, carboxialquilo es -R^b-CO₂H, ácido sulfónico es -SO₃H, arilsulfonilamina es -NSO_(q)Ar, guanidino es

60

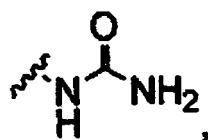
65



ES 2 332 135 T3

y ureido es

5



10 en donde R^a es alquilo como se definió anteriormente, R^b es alquileno como se definió anteriormente, R^c y R^d se seleccionan de alquilo, arilo, y aralquilo, Ar es un arilo como se definió anteriormente, y q es 2 o 3.

15 A lo largo de la especificación, los grupos y sustituyentes de los mismos se pueden escoger por un experto en el campo para proporcionar grupos funcionales y compuestos estables.

20 Como se utiliza aquí, las abreviaturas para cualesquier grupo protectores, aminoácidos y otros compuestos, son, a menos que se indique de otra forma, de acuerdo con su utilización común, abreviaturas reconocidas, o la Nomenclatura Bioquímica de la Comisión IUPAC-IUB (ver, (1972) Biochem. 11:942-944). Ciertas de las abreviaturas utilizadas aquí se listan adelante:

25 Ph = fenilo

Bz = bencilo

30 t-Bu = butilo terciario

Me = metilo

Et = etilo

35 Pr = propilo

Iso-P o iPr = isopropilo

40 MeOH = metanol

EtOH = etanol

45 EtOAc = acetato de etilo

Boc = terc-butiloxicarbonilo

CBZ = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo

50 DCM o CH₂Cl₂ = diclorometano

DCE = 1,2-dicloroetano

55 DMF = dimetil formamida

DMSO = sulfóxido de dimetilo

TFA = ácido trifluoroacético

60 THF = tetrahidrofurano

HATU = hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

KOH = hidróxido de potasio

65 K₂CO₃ = carbonato de potasio

POCL₃ = oxicloruro de fósforo

KOtBu= t-butóxido de potasio

EDC o EDCI = clorhidrato de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida

ES 2 332 135 T3

DIPEA = diisopropiletilamina

HOBt = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

5 m-CPBA = ácido m-cloroperbenzoico

NaH = hidruro de sodio

10 NaOH = hidróxido de sodio

Na₂SO₄ = sulfato de sodio

Na₂S₂O₃ = tiosulfato de sodio

15 Pd = paladio Pd/C = paladio sobre carbono

min = minuto(s)

20 L = litro

mL = mililitro

μ L = microlitro

25 g = gramo(s)

mg = miligramo(s)

mol = moles

30 mmol = milimole(s)

meq = miliequivalente

35 TA o ta = temperatura ambiente

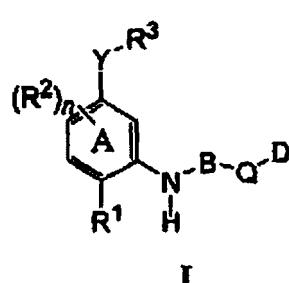
t_r = HPLC tiempo de retención (minutos)

sat o sat'd = saturado

40 B. *Inhibidores de quinasa*

En una realización, se proporcionan los compuestos para uso en composiciones y métodos para modular actividad de quinasa p 38. En una realización, se proporcionan los compuestos para uso en composiciones y métodos para modular quinasas p38 α y β .

En ciertas realizaciones, los compuestos se representan por la fórmula (I):



o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alquenilo o alquinilo;

65 R² se adhiere a cualquier átomo de carbono disponible del anillo fenilo A y en cada ocurrencia es alquilo o cicloalquilo;

ES 2 332 135 T3

n es 0, 1 o 2;

R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterociclico y heteroarilo;

5 Y es un enlace sencillo, -C(=O)NH- o -SO₂NH-;

B es un sistema de anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos R¹³.

10 Q se selecciona independientemente de un enlace sencillo, -C(O)-, -CO(O)-, -C(O)NH-(alquilo C₀₋₄)- o -CH₂-;

D es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que contiene opcionalmente hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, y S o

15 D es alquilo C₁₋₆, y en donde D se sustituye opcionalmente por uno a cuatro grupos (CR⁹R¹⁰)_wE;

w es un entero que tiene un valor de 0-4;

20 R¹⁰ se selecciona de H o alquilhidroxi C_{1-C₄}, alquilarilo C_{1-C₄} o alquiheteroarilo C_{1-C₄}, en donde dicho grupo arilo o heteroarilopuede ser sustituido con 0-3 grupos independientemente seleccionados de H, halógeno, NO₂, alquilo C_{1-C₄}, cicloalquilo C_{3-C₁₀}, alquenilo C_{2-C₆}, alquinilo C_{2-C₆}, haloalquilo, haloalcoxi, OH, alcoxi C_{1-C₄}, alquilcarbonilo C_{1-C₄}, CN, NH₂, NR⁶R⁷, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, SO₃R⁶, SO₂NR⁶, CO₂H, CO₂R⁶, y CONR⁶R⁷;

25 R¹¹ se selecciona de H, halógeno, NO₂, alquilo C_{1-C₄}, cicloalquilo C_{3-C₁₀}, alquenilo C_{2-C₆}, alquinilo C_{2-C₆}, haloalquilo, haloalcoxi, OH, alcoxi C_{1-C₄}, OR⁶, O(CR⁹R¹⁰), CO₂R⁶, O(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, O(CR⁹R¹⁰)_pCN, O(CR⁹R¹⁰), CN, O(CR⁹R¹⁰), NR⁶R⁷, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_rCO₂R⁶, NR⁷OR⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mOR⁶, NR⁷CH((CR⁹R¹⁰)_pOR₂), NR⁷C(CR⁹R¹⁰)_pOR₃, NR⁷C(=O)R⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mOR⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mSO₂(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, SO₂NR⁶, SO₃R⁷, CO₂H, CO₂R⁶, y CONR⁶R⁷;

30 E se selecciona de H, halógeno, NO₂, alquilo C_{1-C₄}, cicloalquilo C_{3-C₁₀}, alquenilo C_{2-C₆}, alquinilo C_{2-C₆}, haloalquilo, haloalcoxi, OH, OR⁶, CN, CHO, CO₂R⁶, CONR⁶R⁷, OCOR⁶, OC(=O)OR⁶, OC(=O)NR⁶R⁷, OCH₂CO₂R⁶, C(=O)R⁶, NH₂, NHR⁶, NR⁶R⁷, NR⁷C(=O)R⁶, NR⁷C(=O)OR⁶, NR⁷C(=O)C(=O)OR⁶, NR⁷C(=O)C(=O)NR⁶R⁷, NR⁷C(=O)R⁶, NR⁷C(=O)OR⁶, NR⁷C(=O)C(=O)OR⁶, NR⁷C(=O)C(=O)NR⁶R⁷, NR⁷C(=O)C(=O)(alquilo C_{1-C₆}), NR⁷C(+NCN)OR⁶, NR⁷C(=O)NR⁶R⁷, NR⁷C(=NCN)NR⁶R⁷, NR⁷C(=NR⁶)NR⁷R⁶, NR⁶SO₂NR⁶R⁷, NR⁷SO₂R⁶, SR⁶, S(=O)R⁶, SO₂R⁶, SO₃R⁷, SO₂NR⁶R⁷, NHOH, HHOR⁶, NR⁶NR⁷NR⁸, N(COR⁶)OH, N(CO₂R⁶)OH, CO₂R⁶, CONR⁶R⁷, 35 CONR⁷(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, CO(CR⁹R¹⁰)_pO(CHR⁹)_qCO₂R⁶, CO(CR⁹CR¹⁰)_rR⁶, CO(CR⁹R¹⁰)_pO(CR⁹R¹⁰)_bO(CHR⁹)_q, CO₂R⁶, CO(CR⁹CR¹⁰)_r, OR⁶, CO(CR⁹R¹⁰)_pO₉CR⁹R¹⁰_qR⁶, CO(CR⁹CR¹⁰)_rNR⁶R⁷, OC(O)O(CR⁹R¹⁰)OR¹⁰)_mNR⁶R⁷, O(CO)N(CR⁹R¹⁰), R⁶, O(CR⁹R¹⁰)_mNR⁷NR⁷M(C(O)(CR⁹R¹⁰))OR⁶, NR⁷C(=NC) (CR⁹R¹⁰)_r, R⁶, NR⁷CO(CR⁹R¹⁰)_rNR⁶R⁷, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mOR⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_rCO₂R⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_nSO₂(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, CONR⁷(CR⁹R¹⁰)_nSO₂(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, CO₂R⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, SO₂NR⁷(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, SO₂ NR⁶(CR⁹R¹⁰)_mOR⁶, 40 alquenilo C_{2-C₆}, cicloalquilo C_{3-C₁₀}, cicloalquilmetilo C_{3-C₁₀}, arilo, heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo y alquilarilo, en donde dichos grupos arilo se pueden sustituir con 0-2 sustituyentes independientemente seleccionados de R¹²;

45 R¹² en cada ocurrencia se selecciona independientemente de H, halógeno, NO₂, alquilo C_{1-C₄}, cicloalquilo C_{3-C₁₀}, alquenilo C_{2-C₆}, alquinilo C_{2-C₆}, haloalquilo, haloalcoxi, OH, oxo, alcoxi C_{1-C₄}, OR⁶, O(CR⁹R¹⁰), CO₂R⁶, O(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, O(CR⁹R¹⁰)_pCN, O(CR⁹R¹⁰)_cC(=O)NR⁶R⁷, alquilocarbonilo C_{1-C₄}, CN, NH₂, NHR⁶, NR⁶R⁷, NR⁷(CR⁹R¹⁰), CO₂R⁶, NR⁷OR⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mOR⁶, NR⁷CH((CR⁹R¹⁰)_pOR⁶)₂, NR⁷C((CR⁹R¹⁰)_pOR⁶)₃, NR⁷C(=O)R⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mOR⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, SO₂NR⁶, SO₃R⁷, CO₂H, CO₂R⁶, y CONR⁶R⁷;

50 m es un entero que tiene un valor de 2-6;

p es un entero que tiene un valor de 1-3;

55 q es un entero que tiene un valor de 0-3;

r es un entero que tiene un valor de 0-6;

60 R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior y cicloalquilo inferior;

R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior y cicloalquilo inferior;

R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente como sigue:

- 65 i) R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-C₆}, cicloalquilo C_{3-C₁₀}, alquenilo C_{2-C₆}, alquinilo C_{2-C₆}, C_{1-C₆}alquilocarbonilo, cicloalquilo C_{3-C₇}(alquilo C_{0-C₅})carbonilo, alcoxcarbonilo C_{1-C₆}, aril(alquilo C_{0-C₅})carbonilo, arilo (alcoxi C_{1-C₅})carbonilo, heterocíclico (alquilo C_{0-C₅})carbonilo, heterocíclico(alcoxi C_{1-C₅})carbonilo, alquilsulfonilo C_{1-C₆}, arillsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilarilo C_{0-C₄},

ES 2 332 135 T3

alquilheterocíclico C₀-C₄, en donde dichos grupos cicloalquilo, arilo, o heterocíclico se sustituyen con 0-2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₄, hidroxilo, C₁-C₄ alcoxi, F, Cl, Br, haloalquilo, NO₂ y CN o,

- 5 ii) R⁶ y R⁷, o R⁶ y R⁸, o R⁷ y R⁸, cuando ambos sustituyentes están en el mismo átomo de nitrógeno (como en (-NR⁶R⁷) o (-NR⁷R⁸)), se pueden tomar juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren para formar un heterociclo seleccionado de 1-aziridinilo, 1-azetidinilo, 1-piperidinilo, 1-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, 1-piperaziilo, 1-imidazolilo, 3-azabiciclo(3.2.2)nonan-3ilo, y 1-tetrazolilo, el dicho heterociclo se sustituye opcionalmente con 0-3 grupos seleccionados de oxo, alquilo C₀-C₄OH, alquilo C₀-C₄Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₀-C₄CONH₂, alquilo C₀-C₄CO₂alquilo C₀-C₄, alquilo C₁-C, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, alquilcarbonilo C₀-C₆, cicloalquilcarbonilo C₃-C₇, alcoxcarbonilo C₁-C₆, cicloalcoxcarbonilo C₃-C₇, -NHOalquilo, arilo, heteroarilo, arilo alcoxcarbonilo, heteroarilo alcoxcarbonilo, alquilsulfonilo C₁-C₆, arilsulfonilo y heteroarilsulfonilo;

15 R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

16 R¹³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, cicloalquilalquilaminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴, heteroarilo, heterociclico, alquiltio, alquilaminocarbonilo o OR¹⁵;

20 R¹⁴ es hidrógeno, halo, hidroxi, ciano, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, alcoxi, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, aminocarbonilo, CONR^aR^b, en donde R^a y R^b son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxcarbonilaminoalquilo y alquilamino; o R^a y R^b junto con el nitrógeno en el que ellos se sustituyen forman un anillo heteroarilo o heterocíclico de 3-6 miembros;

25 R¹⁵ es hidrógeno, alquilo, hidroxicarbonilalquilo, alquilaminoakilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, heterociclicoalquilo o heteroarilalquilo.

30 En una realización, R¹ es metilo, halo, hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alquinilo inferior, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, ciano, -NH₂ o -NR⁴R⁵.

35 En otra realización, R¹ es metilo, halo, hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alquinilo inferior, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, ciano, -NH₂, -NR⁴R⁵ o -OR⁴.

35 En ciertas realizaciones, los compuestos tienen la fórmula (I) con la condición que el anillo B no se sustituye con NH₂.

40 En una realización, R¹ es hidrógeno o alquilo inferior.

45 En otra realización, R¹ es hidrógeno o metilo.

50 En otra realización, R¹ es metilo.

55 En una realización, R² es hidrógeno o alquilo.

60 En una realización, R² es hidrógeno o alquilo inferior.

65 En una realización, R² es hidrógeno.

En otra realización, R³ se selecciona de alquilo, -OR⁴, alquilo sustituido, cicloalquilo, -CR⁴cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido.

En una realización, R³ es cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo o heteroarilo.

En una realización, R³ es metilo, isopropilo, etilo, ciclopropilo, ciclopamilmetilo, metoximetilo, oxazolilo o tiazolilo.

En otra realización, Y es -C(=O)NH-, -NH(C=O)-, -NH(C=O)NH-, -SO₂NH-, -NHSO₂- o -C(=O)-.

En otra realización, Y es un enlace sencillo, -C(=O)NH- o -SO₂NH.

En otra realización, B es un anillo tiazolilo, oxazolilo, ditiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o triazinilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹³.

En otra realización, B es un anillo tiazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹³.

En otra realización, B es un anillo tiazolilo opcionalmente sustituido con uno R¹³.

ES 2 332 135 T3

En otra realización, Q es un enlace sencillo, -CO(O)-, -C(O)- o -C(O)NH-(alquilo C₀₋₄)-.

En otra realización, Q es un enlace sencillo.

5 En otra realización, Q es -C(O)-.

En otra realización, Q es -CO(O)-.

10 En otra realización, Q es -C(O)NH-(alquilo C₀₋₄)-.

En otra realización, Q es -C(O)NH- o -C(O)NHCH₂CH₂-.

15 En otra realización, Q es -C(O)NH-.

En otra realización, D es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que contiene opcionalmente hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, y S o D es alquilo C₁₋₆ y en donde D se sustituye opcionalmente por uno a cuatro grupos (CR⁹R¹⁰)_wE.

20 En otra realización, D es alquilo C₁₋₆, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, anillo heterociclico o heteroarilo, en donde los heteroátomos se seleccionan de O, N y S y D se sustituye opcionalmente con uno o cuatro grupos (CR⁹R¹⁰)_wE.

25 En otra realización, D se selecciona de metilo, etilo, propilo, etoxi ciclopropilo, fenilo, bencilo, bencimidazolio, piperazinilo, piperidinilo, diazaoxazolilo o pirimidinilo y D se sustituye opcionalmente con uno o cuatro grupos (CR⁹R¹⁰)_wE.

En otra realización, D se selecciona de 1-piperazinilo, 4-piperidinilo, 4-piridinilo, 1,3,4-diazaoxazolilo o 3-piridinilo, y D se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos (CR⁹R¹⁰)_wE.

30 En otra realización, D es fenilo y D se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos (CR⁹R¹⁰)_wE.

En otra realización, w es 1.

35 En otra realización, w es 0.

En otra realización, D se sustituye con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, nitro, alcoxi, aloxicarbonilalcoxi, alcoxiamidoalquilamido, hidroxcarbonilo, aloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilarbonilamino, arilo, heteroarilo que contiene 1 a 3 heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo, y heterociclico que contiene 1 a 3 heteroátomos y opcionalmente sustituido con dos o más grupos alquilo o aloxicarbonilo.

40 En otra realización, D se sustituye con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de cloro, flúor, metilo, metoxi, etoxi, metilaminocarbonilo, metoxicarbonilamino, tercbutiloxiamidoetilamido, metoxicarbonilo o fenilo.

45 En otra realización, D se sustituye con el anillo heterociclico seleccionado de morfolinilo o piperidinilo, en donde el anillo heterociclico se sustituye adicionalmente con uno o dos grupos metilo o metoxicarbonilo.

En otra realización, D se sustituye con el anillo heteroarilo seleccionado de isoxazolilo, furilo, bencimidazolilo y tiazolilo, en donde el anillo heteroarilo se sustituye adicionalmente con uno o dos grupos metilo.

50 En otra realización, D se sustituye con N-morfolinilo, piperidin-4-il o 1-metoxicarbonilpiperidin-4-il.

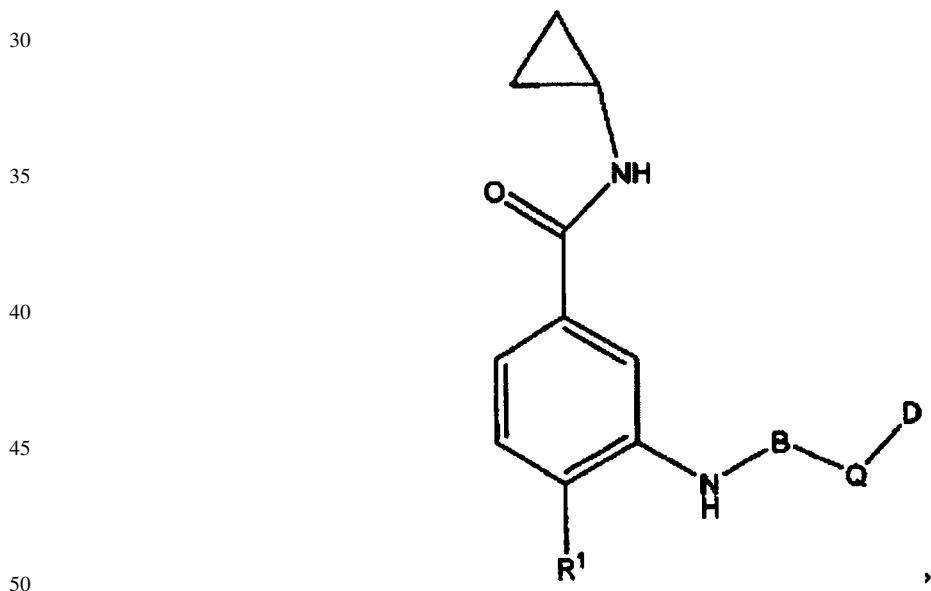
En otra realización, D se sustituye con 2-bencimidazolilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-il, 5-metilisoxazol-3-il o 2-metiltiazol-5-il.

55 En otra realización, D se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxcarbonilmetilo, metilaminocarbonilmetilo, etoxicarbonilpropilo, etoxicarbonilmethyl, fenilo, fluorofenilo, tolilo, metoxifenilo, metoxicarbonilmethoxy, etoxi, bencimidazolilo, metilpiperazinilo, piperidinilo, 1,3,4-diazaoxazolilo, morfolin-1-ilfenilo, piperidin-4-ilfenilo, 1-metoxicarbonilpiperidin-4-ilfenilo, bencilo, clorofenilo, metilcarbonilaminofenilo, bromofenilo, carboximetilo, tercbutiloxiamidoetilamidoenilo, metilaminocarbonilmetilo, N-metoxicarbonilpiperidinilo, piperidinilo, piridinilo, ciclopropilo, dimetilisoxazolilmethyl, metilisoxazolilmethyl y metiltiazolilmethyl.

65 En otra realización, D se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilmethyl, hidroxcarbonilmethyl, etoxicarbonilpropilo, metilaminocarbonilmethyl, etoxicarbonilmethyl, fenilo, 4-fluorofenilo, p-tolilo, 4-metoxifenilo, 4-metoxicarbonilmethoxyfenilo, etoxi, 2-bencimidazolilmethyl, 4-metilpiperazin-1-il, 1,3,4-diazaoxazolilo, 4-piperidinilo, bencilo, 4-clorofenilo, 4-morfolin-1-ilfenilo, 4-(piperidin-4-il)fenilo, 4-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)fenilo, 4-etoxicarbonilmethoxyfenilo, 4-metilamidoenilo, y 4-tercbutiloxiamidoetilamidoenilo.

ES 2 332 135 T3

- En otra realización, R¹³ se selecciona de metilo, trifluorometilo, terc-butilo, amido, metoxicarbonilo, carboxilo, etoxicarbonilo, ciclopripilmelaminocarbonilo, tienilo, metilenodioxibencilo, etilenodioxibencilo, piridinilo, y feniло; y R¹³ se sustituye opcionalmente con uno o más R¹⁴, en donde R¹⁴ es hidrógeno, cloro, fluoro, hidroxi, metilo, ciano, amino, aminoetilo, N-morfolinilo, metilsulfonilamino, tercbutoxiamidometilamido, tercbutoxiamidoetilamido-fenilo, aminometilamido, metoxicarbonilpiperazinilo, metilcarbonilo, metoxi, etoxi, metoxicarbonilo, trifluorometilo, hidroximetilo, amido, aminometilo, carboxi, tercbutoxiamidoetilamido, aminoetilamido, metilsulfonilo, N-morfolinocarbonilo, ciclopripilamido, etiltio, carboximatoxi, N-morfolinoetoxi, aminoetoxi, etilamido, n-butoxi, aminopropilo- xi o carboximatoxi.
- 10 En otra realización, R¹³ se selecciona de metilo, trifluorometilo, terc-butilo, amido, metoxicarbonilo, carboxilo, etoxicarbonilo, ciclopripilmelaminocarbonilo, tienilo, metilenodioxibencilo, etilenodioxibencilo, 4-cianometilfenilo, 4-cianofenilo, 2-clorofenilo, 4-hidroxifenilo, m-tolilo, 3-fluorofenilo, p-tolilo, 3-cianofenilo, 5-metilcarboniltien-2-ilo, 5-cianotien-2-ilo, 4-metoxifenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 4-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-hidroximetilfenilo, 3-aminocarbonilfenilo, 4-aminocarbonilfenilo, 3-aminometilfenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 15 o-tolilo, 2,4-difluorofenilo, 3-aminoetilaminocarbonilfenilo, 4-aminoetilaminocarbonilfenilo, 3-aminometilaminocarbonilfenilo, 4-aminometilaminocarbonilfenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 4-(N-morfolino)carbonilfenilo, 4-etoxi-3-fluorofenilo, 3-ciclopripilamidofenilo, 3-etoxifenilo, 4-etiltiofenilo, 4-metoxi-3-fluorofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-metil-4-metoxifenilo, 3-hidroxicarbonilmetoxifenilo, 4-(N-morfolino)etoxifenilo, 4-hidroxifenilo, fenilo, 3-aminoetoxifenilo, 4- etilaminocarbonilfenilo, 4-n-butoxifenilo, 3-metil-4-metoxifenilo, 3-aminopropiloxifenil 20 4-cianometilfenilo, 4-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminoetilfenilo, 4-morfolin-1-ilfenilo, 4-metilsulfonilaminofenilo, 3-tercbutoxiamidometilofenilo, 4-tercbutoxiamidometilofenilo, 3-tercbutoxiamidoetilamidofenilo, 4-tercbutoxiamidoetilamidofenilo, 3-aminometilamidofenilo, 4-(metoxicarbonilpiperazin-1-il)fenilo y 2-metoxipirimidin-3-ilo.
- 25 En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados aquí se representan por la fórmula (I-1):



en donde B se selecciona de 1,2,4-triazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, oxazol y tiazol.

55

60

65

ES 2 332 135 T3

En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados aquí se representan por la fórmula (I-2):

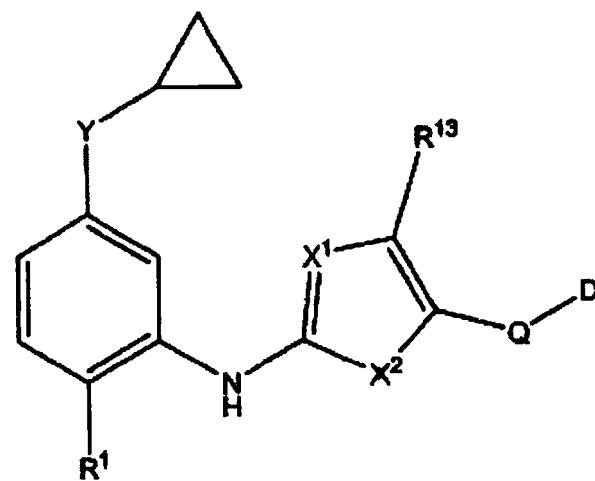
5

10

15

20

25



30

35

40

45

en donde X¹ se selecciona de O, S y N opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente en N cuando se presenta se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo o alquinilo y X² es S o O.

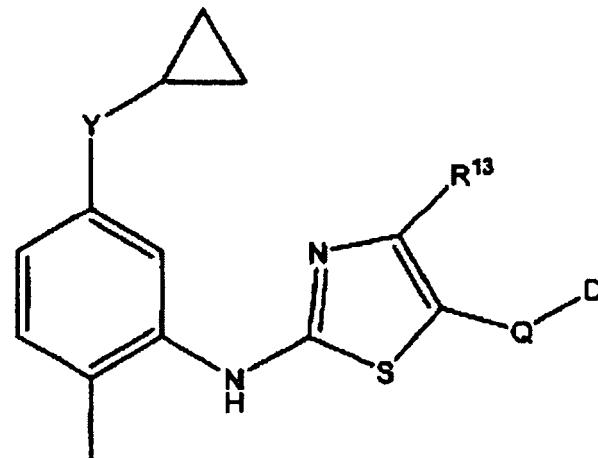
En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados aquí se representan por la fórmula (I-3):

30

35

40

45



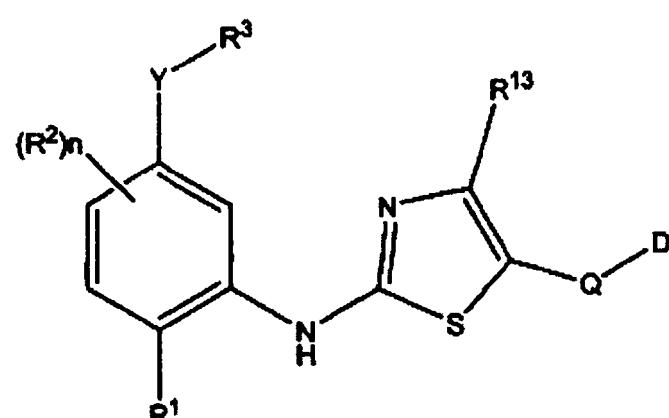
50

55

60

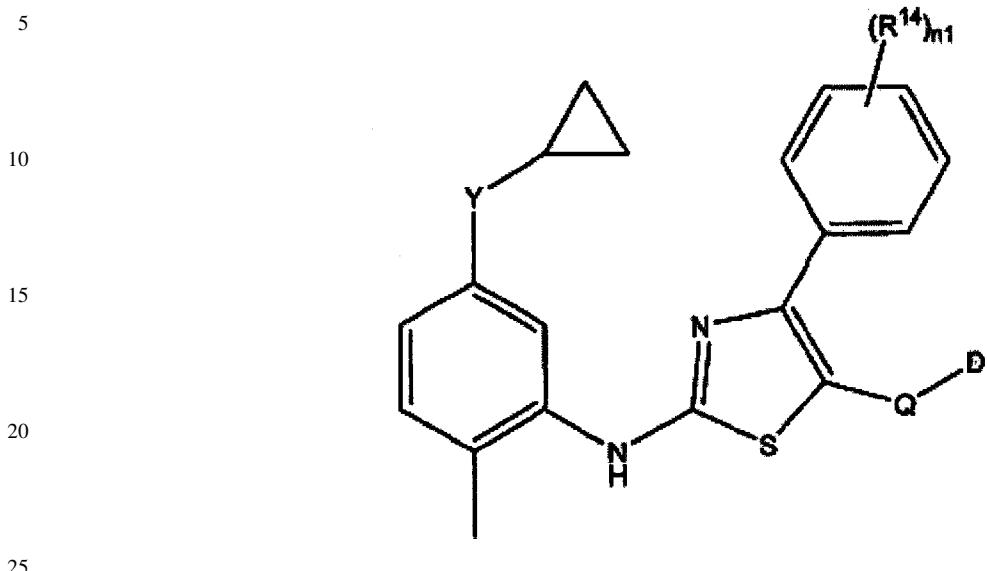
65

En ciertas realizaciones, los compuestos tienen la fórmula (I-4):



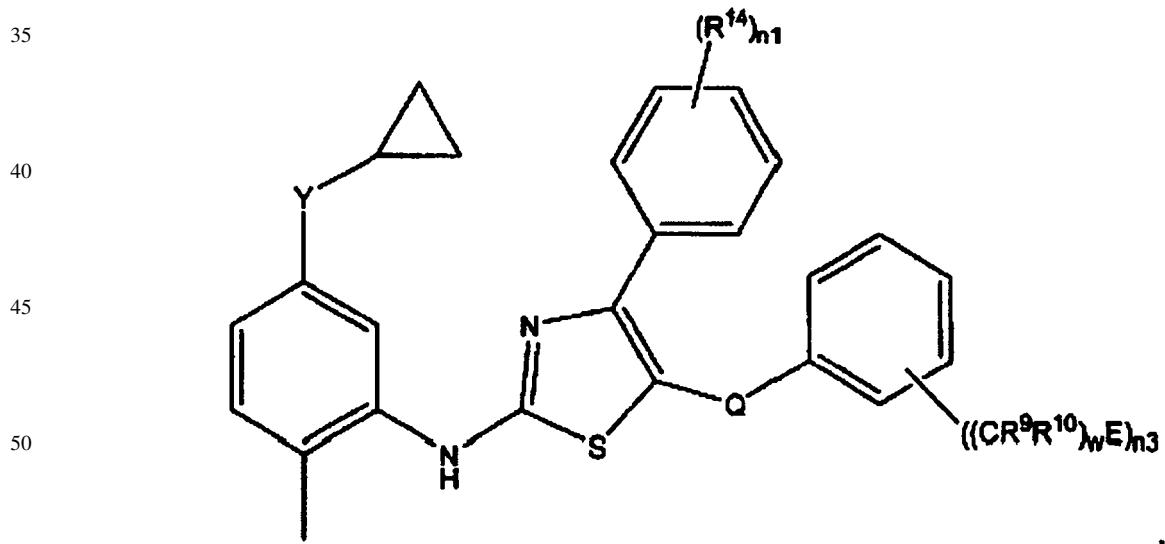
ES 2 332 135 T3

En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados aquí se representan por la fórmula (I-5):



en donde n_1 es 0-5.

30 En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados aquí se representan por la fórmula (I-6):



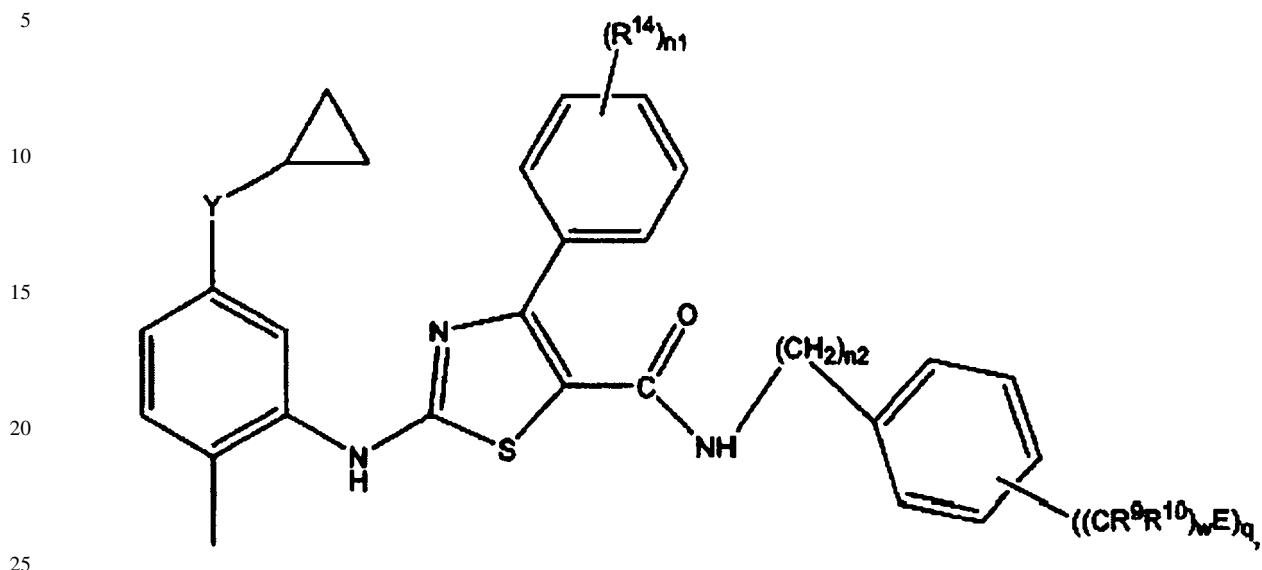
en donde n_3 es 1-4.

60

65

ES 2 332 135 T3

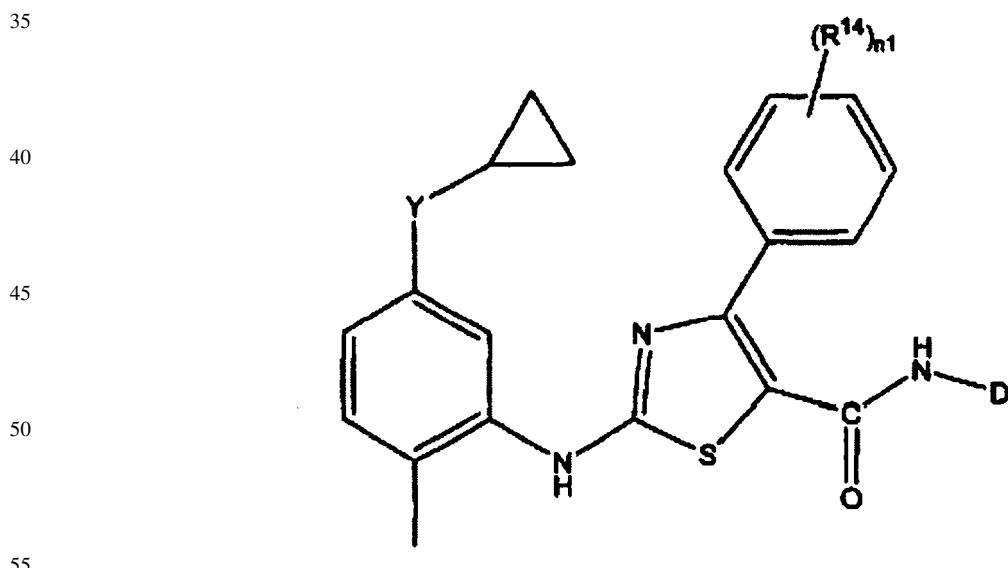
En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados aquí se representan por la fórmula (I-7):



en donde n_2 es 0-4.

30

En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados aquí se representan por la fórmula (I-8):

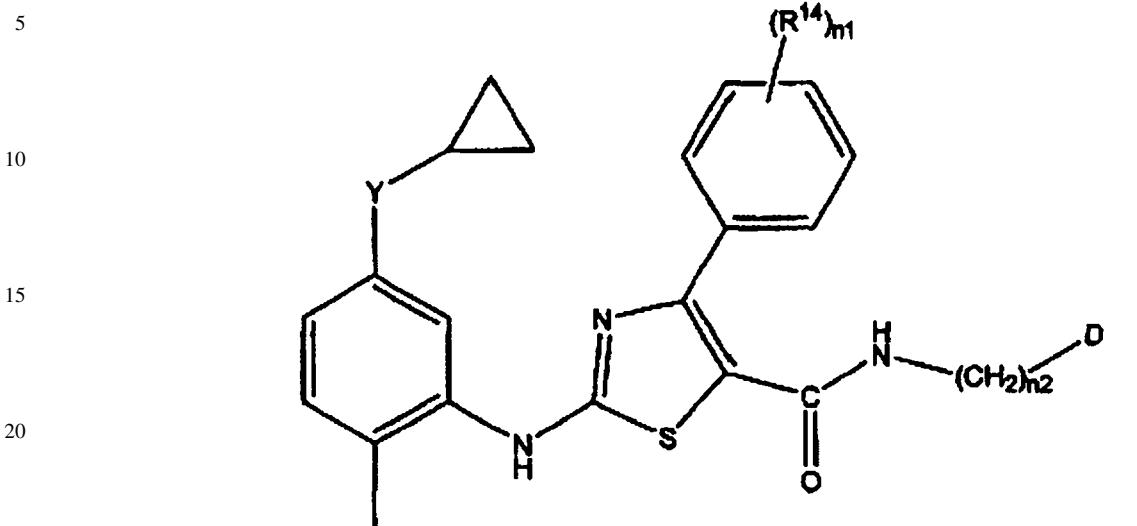


60

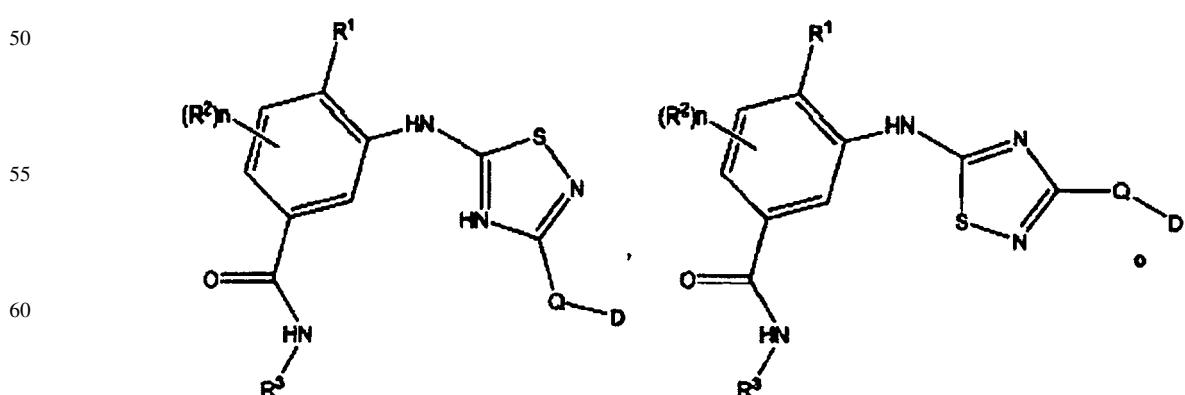
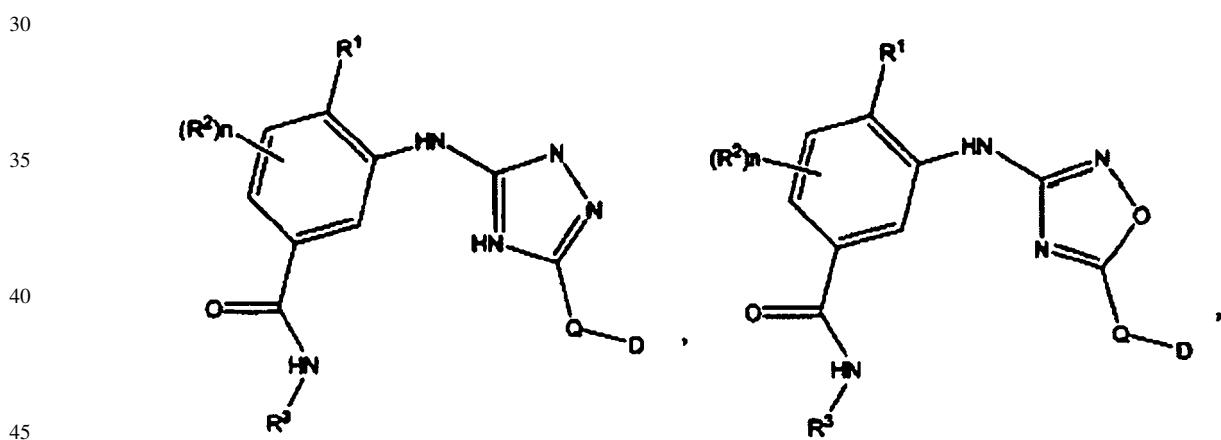
65

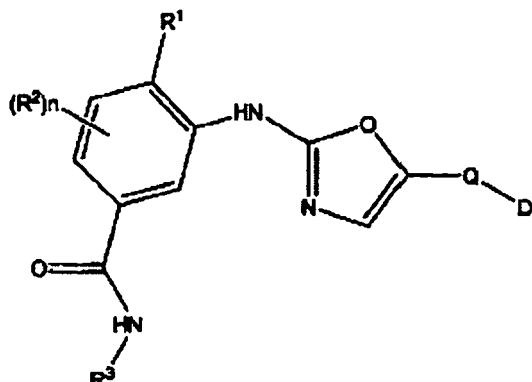
ES 2 332 135 T3

En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados aquí se representan por la fórmula (I-9):



En ciertas realizaciones, los compuestos se proporcionan aquí seleccionado de formula (I-10) como sigue:





En una realización, los compuestos son sales de los compuestos de fórmula (I). En ciertas realizaciones, las sales son sales farmacéuticamente aceptables (es decir no tóxicas, fisiológicamente aceptables), en otras realizaciones, los compuestos sin diferentes de sales que son útiles, por ejemplo, en el aislamiento y purificación de los compuestos proporcionados aquí.

En otra realización, los compuestos se seleccionan de los compuestos listados en la Tabla 1.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio, con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, con bases orgánicas tales como diciclohexilamina, tributilamina, piridina y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Se pueden formar tales sales según se conoce por aquellos expertos en la técnica.

Los compuestos para la Fórmula (I) pueden formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales incluyen aquellas formadas con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido metenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y varios otros (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos y similares). Se pueden formar tales sales como se conoce por aquellos expertos en la técnica.

Las formas de sal de los compuestos pueden ser ventajosas para aliviar la velocidad de disolución del compuesto y biodisponibilidad oral.

Adicionalmente, se pueden formar iones bipolares (“sales internas”).

Se contempla que todos los estereoisómeros de los compuestos estén dentro del alcance de la descripción, en mezcla, en forma pura, o sustancialmente pura. Se contempla que todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas estén dentro del alcance de la descripción. Esto abarca las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad específica. Se pueden resolver las formas racémicas mediante métodos físicos, tal como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación mediante cromatografía de columna quiral. Se pueden obtener los isómeros ópticos individuales a partir de los racematos de los métodos convencionales, tal como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido por cristalización.

Los compuestos de la Fórmula (I) también pueden tener formas de profármacos. Cualquier compuesto se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto para la fórmula I) que es un profármaco y está dentro del alcance de la descripción.

Varias formas de profármacos son bien conocidas en la técnica. Por ejemplos de tales derivados de profármacos, ver: a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol.42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Acamedic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, “Design and Application of Prodrugs”, by H. Bundgaard, p. 113-191 (1991); y c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8,1-38 (1992), cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia.

Se debe entender adicionalmente que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de fórmula (I) también se contemplan aquí. Se conocen los métodos de solvatación generalmente en la técnica.

Se puede demostrar la capacidad de los compuestos proporcionados aquí, para inhibir la síntesis o la actividad de citoquinas utilizando el ensayo *in vitro* descrito en la sección E.

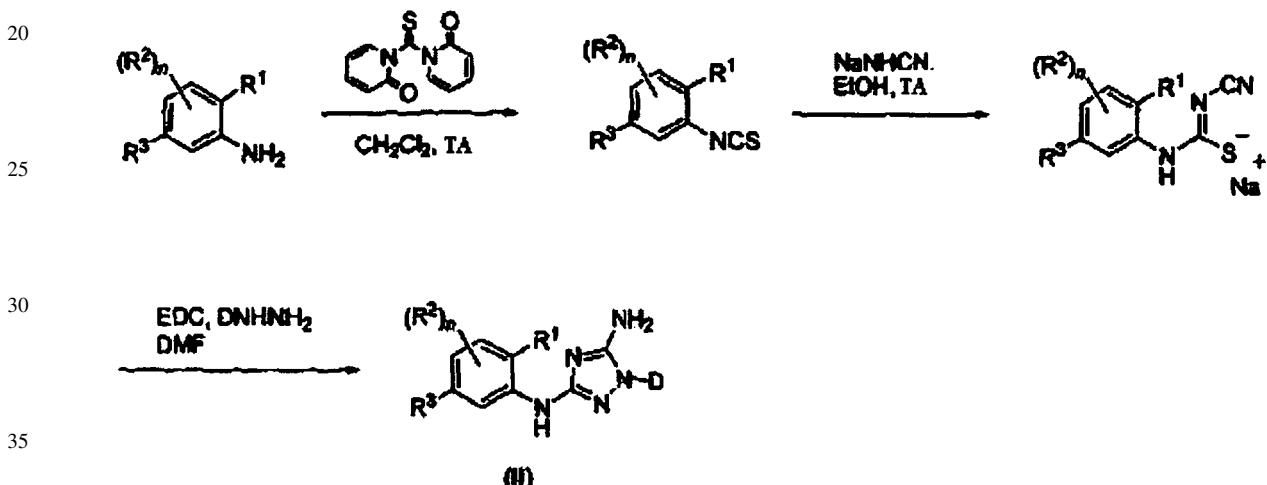
C. Preparación de los compuestos

Se pueden preparar generalmente los compuestos de fórmula I de acuerdo con los siguientes esquemas y el conocimiento de un experto en la técnica. Adicionalmente a los documentos incorporados como referencia se describen lo siguiente. Se proporcionan aquí ejemplos de los métodos útiles para la producción de compuestos ilustrados en los esquemas 1-18.

Se pueden hacer los 1,2,4-aminotriazoles sustituidos apropiadamente del tipo (II), que son útiles aquí, mediante varios medios, por ejemplo como se muestra en el esquema 1, la reacción de una amina apropiadamente sustituida con un reactivo tal como 1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona, 1,1'-tiocarbonildiimidazol o tiofosgeno en un disolvente tal como cloruro de metileno o dioxano proporciona el isotiocianato. El tratamiento del isotiocianato con sal de sodio de cianamida proporciona la sal de sodio de N-cianotiourea que se cicliza al aminotriazol (II) utilizando una hidrazina apropiadamente sustituida y un agente de deshidratación tal como clorhidrato 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC), o DCC. (Bioorg. Med. Chem. Letters 12: 3125-3128 (2002)).

15

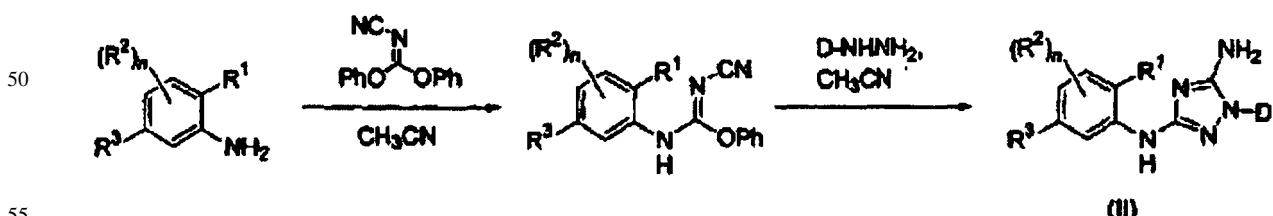
Esquema 1



Los 1,2,4-Aminotriazoles del tipo (II), que son útiles aquí, también se pueden preparar como se bosqueja en el Esquema 2. Se puede hacer reaccionar una amina apropiadamente sustituida con con cianocarbonimidato de difenilo para proporcionar la N-ciano-O-fenilisourea. Se logra la ciclización de N-ciano-O-fenilisourea altriazol sustituido apropiadamente (II) utilizando una hidrazina apropiadamente sustituida y un disolvente tal como acetonitrilo.

45

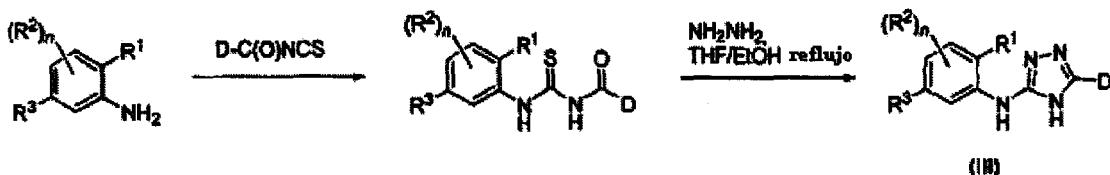
Esquema 2



Se pueden preparar los 1,2,4-triazoles sustituidos apropiadamente del tipo (III), que son útiles aquí, mediante varios métodos por ejemplo como se bosqueja en el Esquema 3. Los acilisotiocianatos son intermedios útiles en la producción de algunos compuestos proporcionados aquí y están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente por la reacción de un cloruro de ácido, con cualquier isotiocianato de sodio o potasio en un disolvente inerte tal como dioxano. Los cloruros de ácido están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante la reacción de un ácido carboxílico y un reactivo tal como cloruro de tionilo, o cloruro de oxalilo en la presencia de una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida, en un disolvente inerte tal como cloroformo o cloruro de metileno. La reacción de una amina apropiadamente sustituida con un acilisotiocianato proporciona la tiourea: La tiourea se cicliza a (III) utilizando hidrazina en un disolvente tal como alcohol etílico o una mezcla de disolvente tal como THF y alcohol etílico, a una temperatura preferiblemente entre 60°C y el punto de ebullición de los disolventes utilizados. (Bioorg. Med. Chem. Letters 12: 3125-3128 (2002)).

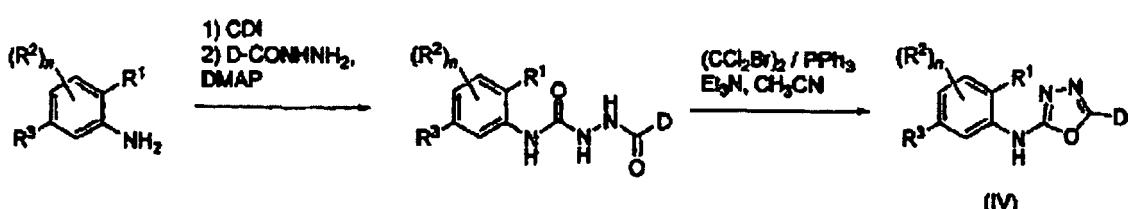
ES 2 332 135 T3

Esquema 3



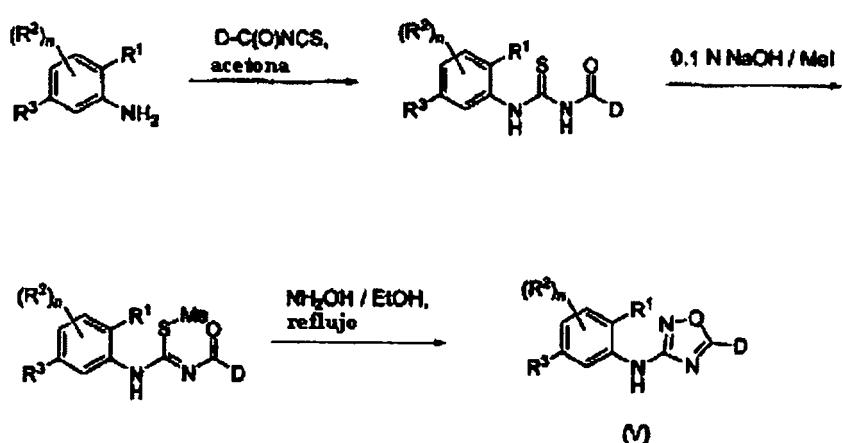
Se pueden preparar 2-amino-1,3,4-oxadiazoles sustituidos apropiadamente del tipo (IV), que son útiles aquí, mediante varios métodos uno de los cuales se bosqueja en el Esquema 4. La reacción de una amina apropiadamente sustituida con un agente de activación tal como 1,1'carbonildiimidazol seguido por tratamiento con una hidrazina apropiadamente sustituida proporciona la carbonilhidrazida. La carbonilhidrazida en el tratamiento con 1,2-dibromo-tetracloroetano y trifenilfosfina en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina y un disolvente apropiado tal como acetonitrilo proporciona el compuesto (IV). (Bioorg. Med. Chem. Letters 12: 3125-3128 (2002)).

Esquema 4



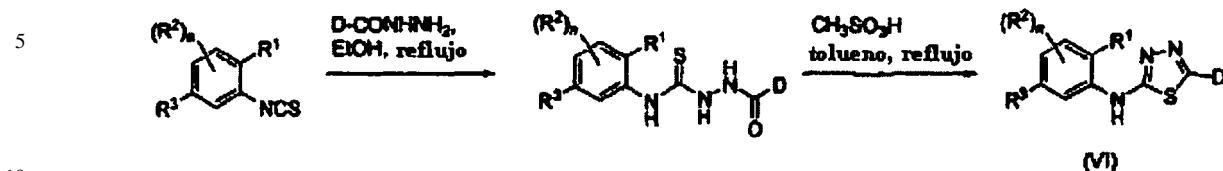
Se pueden preparar 3-amino-1,2,4-oxadiazoles apropiadamente sustituidos del tipo (V), útiles aquí, mediante varios métodos uno de los cuales se bosqueja en el Esquema 5. La reacción de una amina apropiadamente sustituida con un acilisotiocianato sustituido apropiadamente proporciona la tiourea. La reacción de la tiourea con una base tal como hidróxido de sodio o hidruro de sodio seguida por un agente de alquilación tal como yoduro de metilo da el intermedio S-metilisotiocarbamoilo que en el tratamiento con hidroxilamina en la presencia de un disolvente adecuado tal como alcohol etílico o alcohol butílico a una temperatura preferiblemente entre 60 y 110°C resulta en la ciclización al 3-amino-1,2,4-oxadiazol, deseado (Bioorg. Med. Chem. Letters 12: 3125-3128 (2002)).

Esquema 5



Se pueden preparar 2-amino-1,3,4-tiadiazoles apropiadamente sustituidos del tipo (VI), que son útiles aquí, mediante varios métodos uno de los cuales se ilustra en el Esquema 6. La reacción de un isotiocianato sustituido apropiadamente con una hidrazida apropiadamente sustituida proporciona la tiourea, que se cicliza al heterociclo deseado utilizando un agente de deshidratación tal como ácido metansulfónico, en un disolvente inerte tal como tolueno o xileno, a una temperatura preferiblemente entre 80°C a 140°C. (Bioorg. Med. Chem. Letters 12: 3125-3128 (2002)).

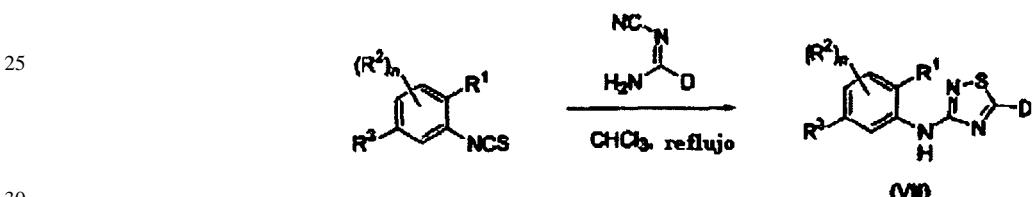
Esquema 6



Se pueden hacer 3-amino-1,2,4-tiadiazoles apropiadamente sustituidos del tipo (VII), útiles, mediante varios métodos conocidos por un experto en la técnica de química orgánica. Un método se bosqueja en el esquema 7. La reacción de un isocianato sustituido apropiadamente y una amidoxima en un disolvente tal como cloroformo, o tolueno a una temperatura preferiblemente entre 60°C y 110°C resulta en la producción del heterociclo deseado. Las amidoximas útiles aquí están comercialmente disponibles, o se preparan fácilmente mediante muchos métodos conocidos por un experto en la técnica de química orgánica tal como reacción de a nitrilo con ácido clorhídrico anhídrido en metanol anhídrido seguido por reacción del imidato resultante con hidroxilamina.

20

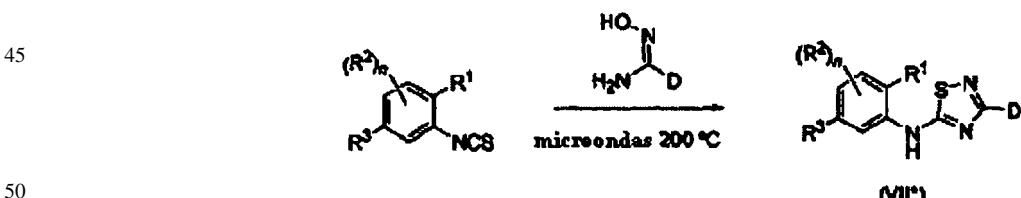
Esquema 7



Se pueden hacer 5-amino-1,2,4-tiadiazoles apropiadamente sustituidos del tipo (VII*), utilizados aquí, mediante varios métodos conocidos por un experto en la técnica de química orgánica. Un método se bosqueja en el esquema 7*. La reacción de un isocianato sustituido apropiadamente y un N-hidroxi-amidinein un disolvente tal como DMF bajo radiación de microondas a una temperatura de 200°C resulta en la producción del heterociclo deseado. N-Hidroxiamidinas útiles aquí están disponibles comercialmente, o se preparan fácilmente mediante muchos métodos conocidos por un experto en la técnica de química orgánica tal como reacción de un nitrilo con clorhidrato de hidroxilamina y una base apropiada tal como carbonato de potasio en etanol.

40

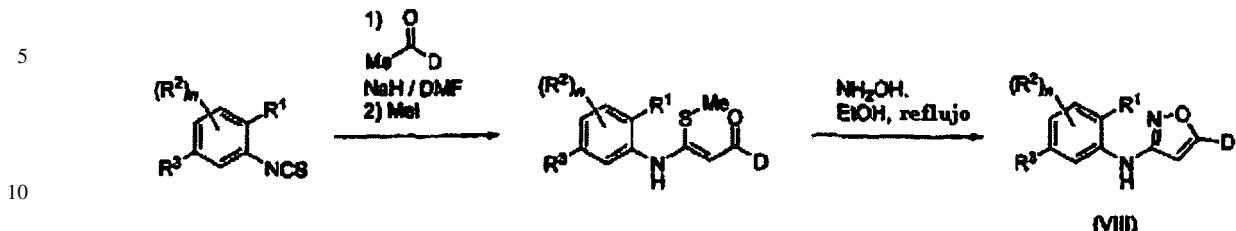
Esquema 7*



Se pueden preparar 3-aminoisoxazoles del tipo (VIII) que son útiles aquí mediante varios métodos que incluyen el método bosquejado en el esquema 8. La reacción de un isocianato sustituido apropiadamente con una cetona en la presencia de una base tal como hidruro de sodio y un agente de alquilación tal como yoduro de metilo da un intermedio de tiometilo que en el tratamiento con hidroxilamina en un disolvente tal como etilo o alcohol butílico a una temperatura preferiblemente entre 60-120°C proporciona los 3-aminoisoxazoles apropiadamente sustituidos. Las cetonas útiles aquí están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente mediante varios métodos tales como acilación Friedel-Crafts como se describe en el capítulo 11 de "Advanced Organic Chemistry" 3'd edition, Parte B, Carey, F.A. and Sundberg, R.J., Plenum Press New York, 1990, la hidrólisis de un éter de enol, u oxidación de un alcohol, como se bosqueja en el "Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations" Larock, R.C., VCH Publishers, New York, 1989. (Bioorg. Med. Chem. Letters 12: 3125-3128 (2002)).

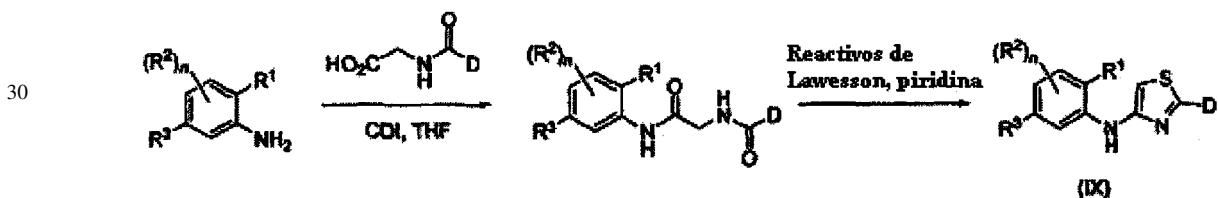
65

Esquema 8



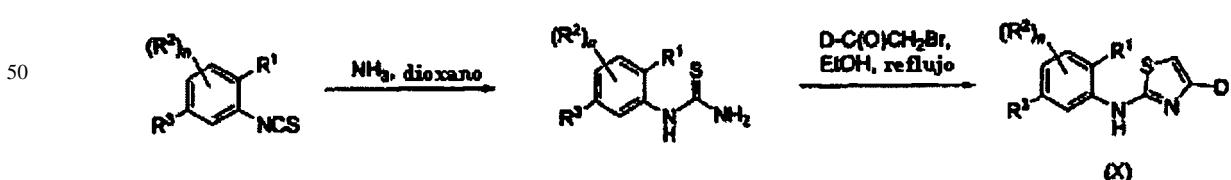
Se pueden preparar 5-aminotiazoles del tipo (IX) que son útiles aquí mediante varios métodos que incluyen el método bosquejado en el esquema 9. La reacción de una amina con un aminoácido en la presencia de un agente de activación tal como 1,1'carbonildiimidazol en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano proporciona una amida. Se pueden preparar fácilmente las amidas mediante un número de métodos que incluyen reacción de una amina con un cloruro de ácido, o acoplamiento de un ácido carboxílico y la amina en la presencia de una variedad de agentes de acoplamiento tales como EDC, DCI, en la presencia de una base amina. Se puede mejorar la reacción de acoplamiento mediante la adición de 1hidroxibenzotriazol o aditivos similares. La reacción de la amida con el reactivo de Lawesson en la presencia de una base tal como piridina a una temperatura preferiblemente entre 80-120°C proporciona los 5-aminotiazoles sustituidos apropiadamente. (Bioorg. Med. Chem. Letters 12; 3125-3128 (2002)).

25 Esquema 9



Se pueden preparar los 2-aminotiazoles del tipo (X) útiles aquí mediante varios métodos 20 que incluyen el método bosquejado en el esquema 10. La reacción de un isotiocianato con amoniaco en un disolvente tal como dioxano proporciona la tiourea. Los bromuros de arilo útiles aquí están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante la reacción de un ácido carboxílico con tionilbromuro. El tratamiento de la tiourea con un acilbromuro, en la presencia de un disolvente tal como alcohol etílico o dioxano, a una temperatura preferiblemente entre 60°C y 110°C, proporciona los 2-amino-1,3-tiazoles sustituidos apropiadamente. (Bioorg. Med. Chem. Letters 12: 3125-3128 (2002)).

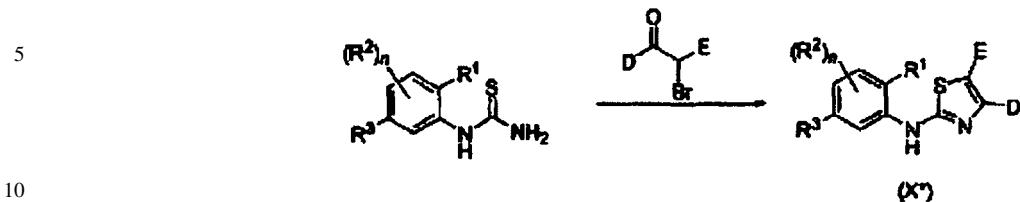
45 Esquema 10



Se pueden preparar 2-aminotiazoles del tipo (X*) útiles aquí mediante varios métodos 20 que incluyen el método bosquejado en el esquema 10*. El tratamiento de la tiourea con un acilbromuro, adicionalmente sustituido con un grupo de retiro de electrón tal como ciano, éster, o amida, en la presencia de un disolvente tal como alcohol etílico o dioxano, a una temperatura preferiblemente entre 60°C y 110°C, proporciona los 2-amino-1,3-tiazoles sustituidos apropiadamente.

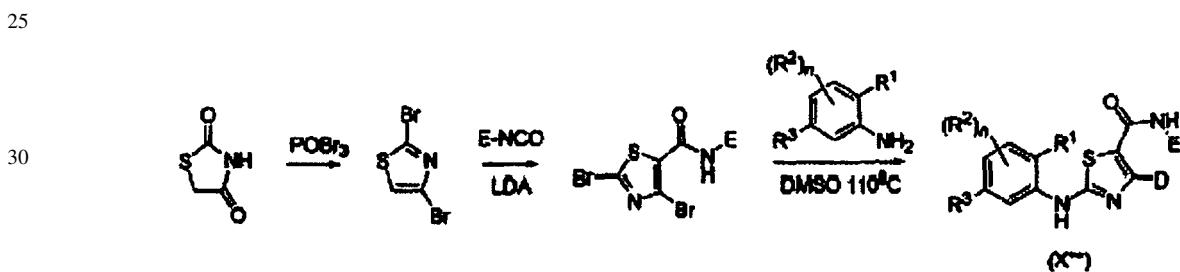
ES 2 332 135 T3

Esquema 10*



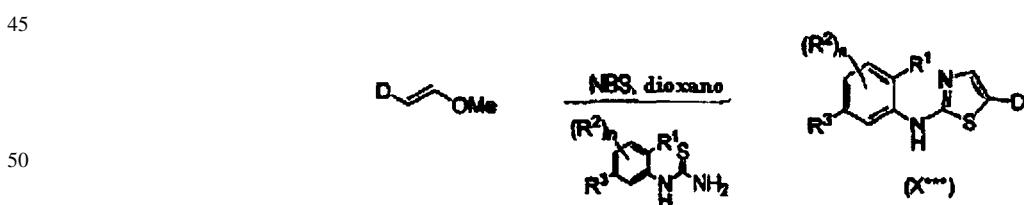
Alternativamente, se pueden preparar 2-aminotiazoles del tipo (X**) útiles aquí mediante el método bosquejado en el esquema 10**. La reacción de 2,4-dibromotiazol, obtenida mediante el tratamiento de 2,4-tiazolidinediona con oxibromuro de fósforo a una temperatura preferiblemente entre 60°C y 110°C, con diisopropilamida de litio y un isocianato a baja temperatura proporciona la 2,4-dibromotiazol-5-carboxamida. El tratamiento de este intermedio mediante una anilina en la presencia de un disolvente tal como dimetilsulfóxido a una temperatura preferiblemente entre 60°C y 110°C proporciona el derivado de 4-bromo-2-anilino, que se puede tratar con y un ácido borónico sustituido apropiadamente, paladio catalítico(0), y una base en la presencia de un disolvente tal como alcohol etílico o dioxano, a una temperatura preferiblemente entre 60°C y 110°C, para proporcionar los 2-amino-1,3-tiazoles sustituidos apropiadamente.

Esquema 10**



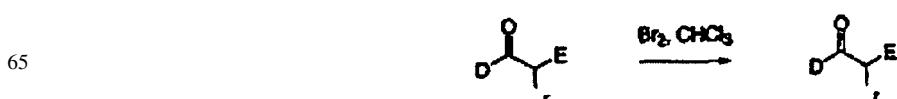
Se pueden preparar 2-Aminotiazoles del tipo (X***) útiles aquí mediante varios métodos que incluyen el método bosquejado en el esquema 102. La reacción de éter de metil vinilo sustituido apropiadamente tal como trans 3-metoxiacrilato de metilo con NBS en un disolvente seguido por tratamiento con la tiourea proporciona el aminotiazol. (Tetrahedron Lett., 42: 2101-2102 (2001)).

Esquema 10***



55 Se pueden preparar bromuros de acilo sustituidos útiles aquí mediante varios métodos, ejemplos de los cuales se bosquejan en el esquema 10B. Se puede tratar las cetonas sustituidas apropiadamente adicionalmente sustituidas en el carbono beta con un grupo de retiro de electrón tal como ciano, éster, o amida con bromo en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno para proporcionar bromuros de acilo.

60 Esquema 10B



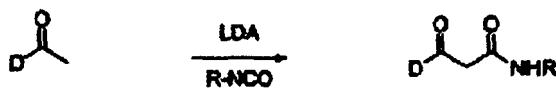
ES 2 332 135 T3

Se pueden preparar β -cetoamidas sustituidas útiles aquí mediante varios métodos, ejemplos de los cuales se bosquejan en el esquema 10Ca-c. La sal de litio de una metil cetona sustituida apropiadamente, generada por tratamiento con una base tal como diisopropil amina de litio, en un disolvente apropiado tal como THF se puede hacer reaccionar con un isocianato para proporcionar la β -cetoamida deseada.

5

Esquema 10Ca

10

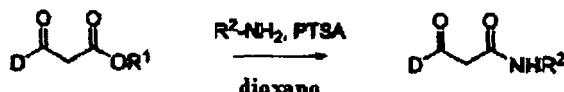


15 Alternativamente, se pueden calentar β -cetoésteres con una amina y una cantidad catalítica de un ácido leve tal como ácido p-toluenosulfónico en un disolvente apropiado tal como dioxano bromo para proporcionar la β -cetoamida. El calentamiento en microondas puede acelerar la reacción.

20

Esquema 10 Cb

25

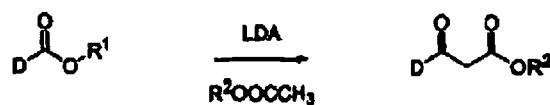


30 Los β -cetoésteres necesarios útiles aquí se pueden comprar o se pueden preparar mediante varios métodos, ejemplos de los cuales se bosquejan en el esquema 10D. Se pueden tratar ésteres sustituidos apropiadamente con la sal de litio de acetato de etilo o metilo para proporcionar β -cetoésteres.

35

Esquema 10 D

40



45

Se pueden preparar 2-Amino-1,3-oxazolinas del tipo (XI) útiles aquí mediante varios métodos, un ejemplo de los cuales se bosqueja en el esquema 11. Se hace reaccionar un isocianato sustituido apropiadamente con un aminoalcohol en un disolvente adecuado tal como dioxano para proporcionar la tiourea. El tratamiento de la tiourea con tetrafluoroborato de 2-cloro-3-etilbenzoxazolio en la presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como acetonitrilo proporciona las 2-amino-1,3-oxazolinas sustituidas apropiadamente.

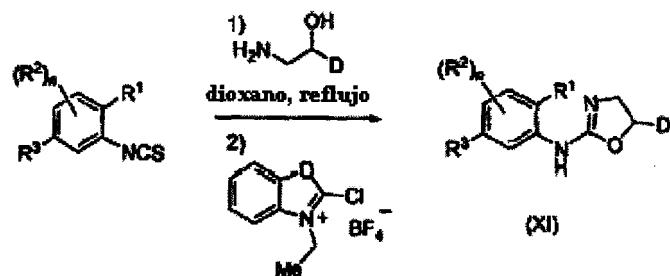
50

Los aminoalcoholes útiles aquí están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante varios métodos. Un método conveniente es la reducción de azidocetonas del tipo descrito en los esquemas 14a-14d, mediante hidrogenación catalítica en la presencia de paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol o acetato de etilo, o mediante reactivo de hidruro tal como hidruro de aluminio litio en un disolvente tal como dioxano o tetrahidrofurano. (Bioorg. Med. Chem. Letters 12: 3125-3128 (2002)).

55

Esquema 11

60



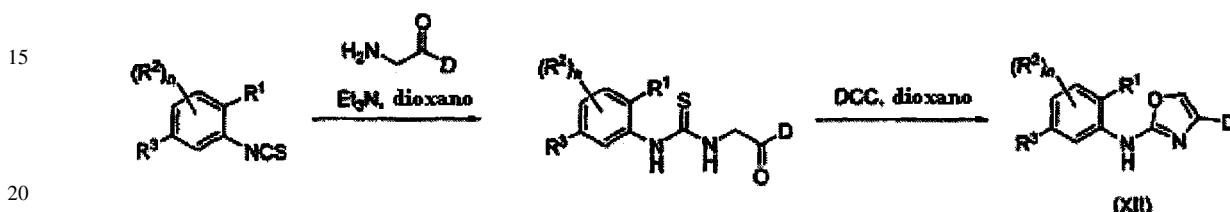
65

ES 2 332 135 T3

Se pueden preparar 2-Aminooxazoles del tipo (XII), que son útiles aquí, mediante varios métodos, que incluyen el método bosquejado en el Esquema 12. La reacción de un isotiocianato con un 3-cetoamina en la presencia de una base tal como trietilamina y un disolvente tal como dioxano proporciona la tiourea. La reacción de la tiourea en la presencia de un agente de deshidratación tal como diciclohexilcarbodiimida o EDC, en un disolvente tal como dioxano o tolueno, a una temperatura preferiblemente entre 60°C y 110°C, proporciona los 2-aminooxazoles sustituidos apropiadamente. Las β -cetoaminas útiles aquí están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante varios métodos. Un método es la reducción de azidocetonas del tipo descrito en los esquemas 14a-14d mediante reactivos de fosfina tales como trifenilfosfina en un disolvente tal como dioxano, seguido por la adición de agua o hidróxido de amonio diluido. (Bioorg. Med. Chem. Letters 12: 3125-3128 (2002)).

10

Esquema 12

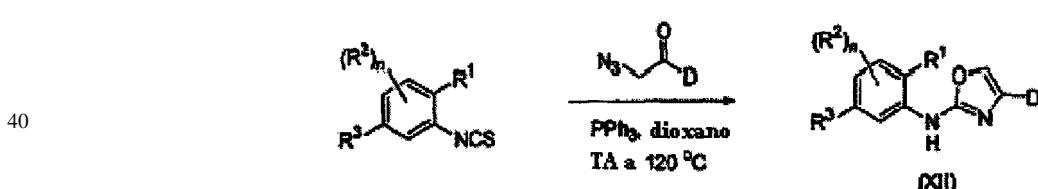


Un segundo método para preparar 2-aminooxazoles del tipo (XII) se bosqueja en el esquema 13. La reacción de un isotiocianato sustituido apropiadamente con una acilazida del tipo descrito en los esquemas 14a-14d en la presencia de una fosfina tal como trifenilfosfina en un disolvente tal como diclorometano o dioxano a una temperatura de temperatura ambiente a 100°C.

Precaución: Se deben practicar métodos de seguridad apropiados, que se conocen por aquellos con experiencia en conducir reacciones azida, tal como uso de un escudo contra explosiones, pared contra explosiones o dispositivo de contención similar, particularmente cuando la reacción involucra calentar la azida orgánica, así como también el uso de protección personal adecuada para evitar la exposición a las azidas, que pueden ser tóxicas durante la preparación y uso de azidas orgánicas.

35

Esquema 13



45

Se pueden preparar las azidas útiles utilizando una de las secuencias bosquejadas en 14a-14d.

El esquema 14a bosqueja el tratamiento de la α -bromocetona con azida de sodio en un disolvente tal como acetona, generalmente a temperatura ambiente, para proporcionar las α -azidocetonas útiles como intermedios aquí. Las α -Bromocetonas están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante reacción de una cetona con un agente de brominación 10 tal como bromo en ácido acético o bromuro de piridinio por bromuro y 30% ácido bromhídrico.

50

Esquema 14a

55

por ejemplo Br₂/AcOH, o
bromuro de piridinio
perbromato/HBr, o
NBS



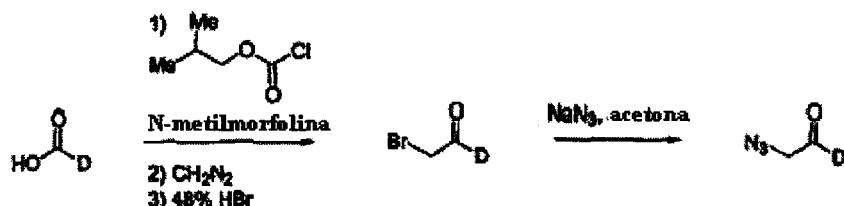
60

El esquema 14b bosqueja el tratamiento de la α -bromocetona con azida de sodio en acetona para dar la α -azidocetona. En este caso, la α -bromocetona se prepara mediante reacción de un ácido carboxílico con isobutilcloroformoato y N-metilmorfolina para proporcionar el anhídrido mezclado, que en tratamiento con diazometano da la α -diazocetona. La reacción de la α -diazocetona con gas HBr en un disolvente tal como éter o dioxano, o 48% de HBr acuoso, proporciona la α -bromocetona.

65

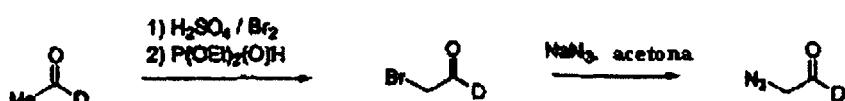
ES 2 332 135 T3

Esquema 14b



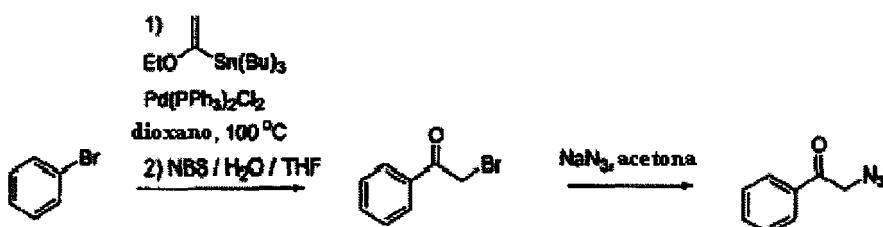
El esquema 14c ilustra la preparación de α -bromocetona mediante reacción de una cetona con ácido sulfúrico y bromo para proporcionar la α,α -dibromocetona, que en el tratamiento con dietilfosfito y triethylamina proporciona la α -(mono)bromocetona. El tratamiento de la α -bromocetona con azida de sodio en acetona da la α -azidocetona.

Esquema 14c



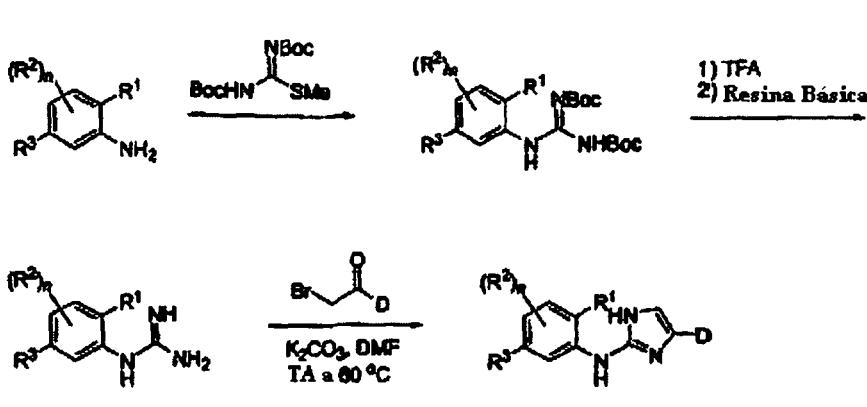
El esquema 14d ilustra la preparación de α -bromocetona mediante reacción de un bromuro de arilo con tributil-(1- etoxivinil) estaño y dicloruro de bis(trifenilfosfina)palladio para proporcionar un éter de enol intermedio. El tratamiento del éter de enol con N-bromosuccinamida a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente proporciona la α -bromocetona. Como se describió previamente el tratamiento de la α -bromocetona con azida de sodio en acetona da la α -azidocetona.

Esquema 14d



Se pueden preparar los imidazoles útiles aquí de acuerdo con el método bosquejado en el esquema 15. La reacción de una guanidina con una α -bromocetona proporciona 2-aminoimidazoles del tipo (XIV) en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, en un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida, proporciona los aminoimidazoles deseados. Se reconoce que más de un imidazol isomérico se puede formar durante esta reacción y se puede obtener el producto deseado mediante un método cromatográfico adecuado o mediante recristalización. (Bioorg. Med. Chem. Letters 12: 3125-3128 (2002)).

Esquema 15



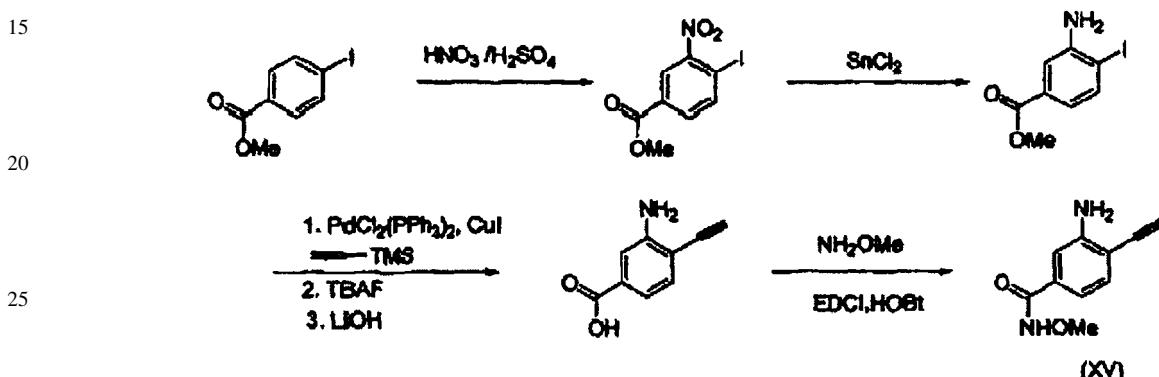
ES 2 332 135 T3

Las aminas adheridas a los sistemas de anillo arilo o heteroarilo son útiles como intermedios aquí. Existen muchos métodos para preparar tales intermedios conocidos por un experto en la técnica de química orgánica. Varios métodos para preparar aminas útiles aquí se ilustran en los esquemas 16-18.

- 5 Se puede preparar la anilina sustituida del tipo (XV) a partir de 4-yodobenzoato de metilo disponible comercialmente como se representa en el esquema 16. La nitración seguida por la reducción del grupo nitro proporciona la anilina. El acoplamiento catalizado con paladio con etiniltrimetilsilano, seguido por la desililación y saponificación da el ácido aminobenzoico sustituido con etinilo deseado. El acoplamiento con metoxiamina utilizando un agente de acoplamiento EDC proporciona la anilina (XV) deseada. (Eur. J. Org. Chem., 4607 (2001)).

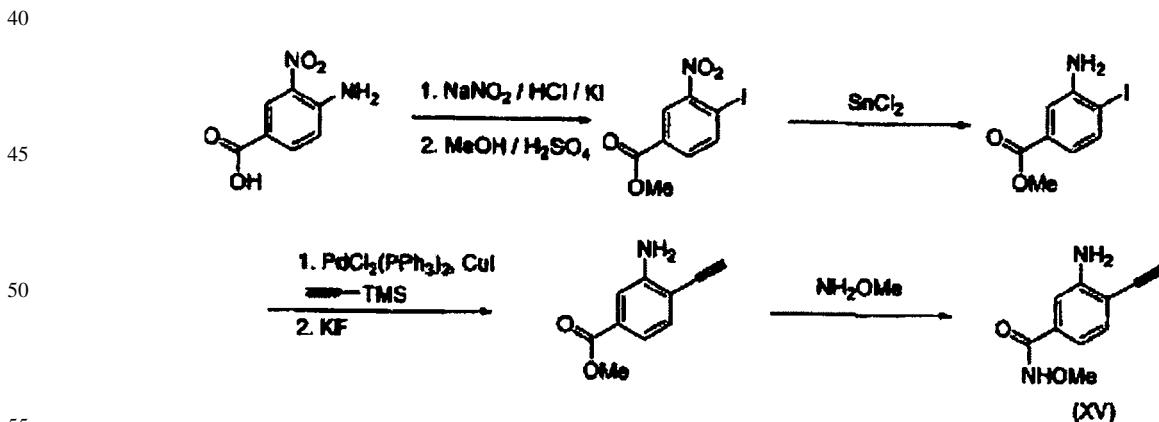
10

Esquema 16



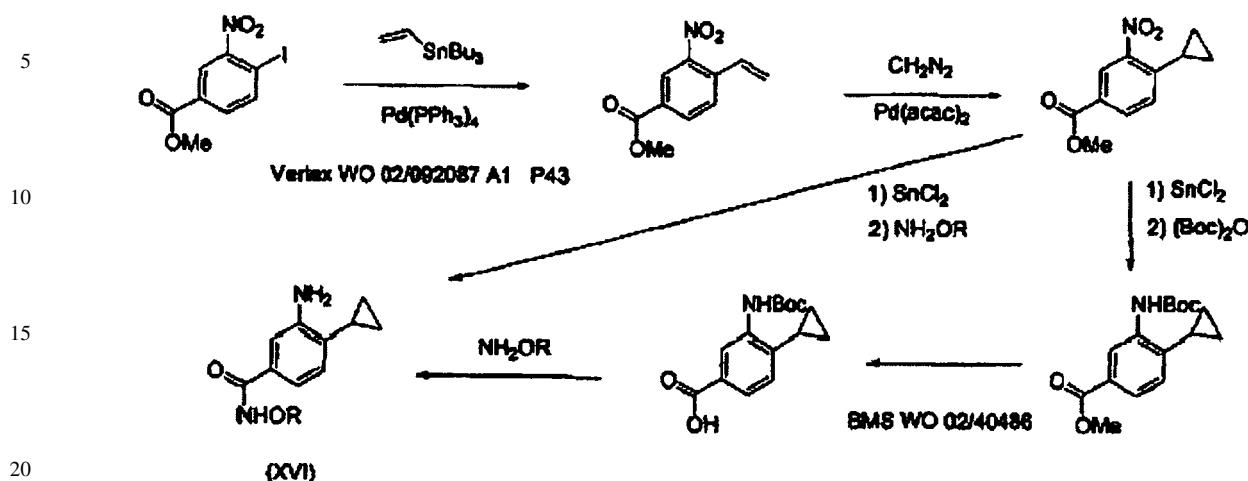
- 30 Alternativamente, se puede preparar la anilina sustituida del tipo (XV) con ácido 4-amino-3-nitrobenzoico como se representa en el esquema 17. La sustitución de yoduro de la sal de arildiazonio, seguida por esterificación con metanol da 4-yodo-3-nitrobenzoato de metilo. El grupo nitro se puede reducir mediante SnCl_4 para dar la anilina deseada. El acoplamiento catalizado con paladio con etiniltrimetilsilano, seguido por desililación y saponificación proporciona el ácido aminobenzoico sustituido con etinilo. El acoplamiento con metoxiamina utilizando agente de acoplamiento EDC proporciona la anilina deseada (XV). (Eur. J. Org. Chem., 4607 (2001)).
- 35

Esquema 17



- 55 Como se representa en el esquema 18, se puede preparar la anilina sustituida del tipo (XVI) a partir del 4-yodo-3-nitrobenzoato de metilo intermedio, que se puede sintetizar como se muestra en el esquema 17. El acoplamiento catalizado con paladio con viniltributilitina seguido por adición de carbeno al enlace doble de estireno resultante da el nitrobenzoato de metilo sustituido con ciclopropilo. La reducción del grupo nitro seguida por protección Boc y saponificación da el ácido 3-amino-4-ciclopropilbenzoico protegido. El acoplamiento con una alcoxiamina utilizando agente de acoplamiento EDC proporciona la anilina deseada (XVI).
- 65

Esquema 18



Las referencias de los métodos sintéticos adicionales:

- 1) *J. Heterocyclic Chem.* 17, 631 (1980)
- 2) *Tetrahedron* 55(48), 13703 (1999)
- 3) EP 0 713 876
- 4) *Chemische Berichte* 126(10), 2317 (1993)
- 5) *Journal of Organic Chem.* 58(24), 6620 (1993)
- 6) *Tetrahedron Letters* 35, 3239 (1973)
- 7) *Journal of Chemical Research, Synopses* 1, 2 (1997)
- 8) Boletín de la Sociedad Química del Perú 53(3), 150 (1987)
- 9) *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 2, 35 (1973)
- 10) *Comptes Rendus des Séances de l'Academie des Sciences, Series C: Sciences Chimiques* 274(20), 1703 (1972)

D. Formulación de composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí contienen cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más de los moduladores de actividad de citoquina proporcionados aquí que son útiles en la prevención, tratamiento, o alivio de uno o más de los síntomas de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de citoquina, en una realización, la actividad de quinasa p38. Tales enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades víricas.

Se proporcionan aquí composiciones que contienen uno o más compuestos. Los compuestos se formulan en preparaciones farmacéuticas adecuadas tales como soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida o elíxires, para administración oral o en soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral, así como también preparación de parche transdérmico e inhaladores de polvo seco. Típicamente los compuestos descritos anteriormente se formulan en composiciones farmacéuticas utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos en el arte (ver, por ejemplo, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Fourth Edición 1985, 126).

En las composiciones, las concentraciones efectivas de uno o más compuestos o derivados farmacéuticamente aceptable se mezclan con un portador o vehículo farmacéutico adecuado. Los compuestos se pueden derivar como las sales, ésteres, éteres de enol o ésteres, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos correspondientes antes de la formulación, como se describió anteriormente. Las concentraciones de los compuestos en las composiciones son efectivas para suministro de una cantidad, luego de administración, que trata, previene, o alivia uno o más de los síntomas de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de citoquina o en la que está implicada la actividad de

ES 2 332 135 T3

citoquina. Tales enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destrutivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades víricas.

5 Típicamente, las composiciones se formulan para administración de dosificación única. Para formular una composición, la fracción en peso del compuesto se disuelve, se suspende, se dispersa o de otra forma se mezcla en un vehículo seleccionado en una concentración efectiva tal que se alivia o mejora la afección tratada. Los portadores o vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de los compuestos proporcionados aquí incluyen cualesquier tales portadores conocidos por aquellos expertos en la técnica por ser adecuados para el modo particular de administración.

10 Adicionalmente, los compuestos se pueden formular como el único ingrediente farmacéuticamente activo en la composición o se puede combinar con otros ingredientes activos. Las suspensiones liposómicas, que incluyen liposomas objetivados a tejidos, tales como liposomas objetivados a tumor, pueden ser adecuadas como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica.

15 Por ejemplo, se pueden preparar las formulaciones liposómicas como se describe en la Patente U.S. No. 4,522,811. En resumen, los liposomas tales como vesículas multilamelares (MLV) se pueden formar al secar fosfatidil colina de huevo y fosfatidil serina de cerebro (7:3 proporción molar) en el interior de un matraz. Se agrega una solución de un compuesto proporcionado aquí en salina amortiguada con fosfato que carece de cationes divalentes (PBS) y se agita el matraz hasta que se dispersa la película de lípido. Se lavan las vesículas resultantes para remover el compuesto no encapsulado, se sedimentan por centrifugación, y luego se resuspenden en PBS.

20 El compuesto activo está incluido en el portador farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en la ausencia de efectos colaterales indeseados en el paciente tratado.

25 La concentración de compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de los índices de absorción, inactivación y excreción del compuesto activo, las características fisicoquímicas del compuesto, el programa de dosificación, y la cantidad administrada así como también otros factores conocidos por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, la cantidad que se suministra es suficiente para aliviar uno o más de los síntomas de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de citoquina o en la que está implicada la actividad de citoquina, como se describe aquí.

30 Se puede determinar la cantidad efectiva de un compuesto proporcionado aquí por una persona medianamente versada en la técnica, e incluye cantidades de dosificación de ejemplo para un mamífero de aproximadamente 0.05 a 100 mg/kg de peso corporal del compuesto activo por día, que se puede administrar en una dosis única o en la forma de dosis divididas individuales, tales como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específica y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular se puede variar y dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, índice de excreción, combinación de fármaco, y severidad de la afección particular.

40 Se puede administrar el ingrediente activo de una vez, o se puede dividir en un número de dosis más pequeñas para ser administradas en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento es una función de la enfermedad a ser tratada y se puede determinar empíricamente utilizando protocolos de prueba conocidos o mediante extrapolación de datos de prueba *in vivo* o *in vitro*. Cabe notar que los valores de dosificación y concentraciones también pueden variar con la severidad de la afección a ser aliviada. Se entiende adicionalmente que para cualquier sujeto particular, se deben ajustar los regímenes de dosificación específicos durante el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de concentración que se establecen aquí son solo de ejemplo y no están destinados a limitar el alcance o práctica de las composiciones reivindicadas.

50 Los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos, bases, éteres y ésteres de enol, sales, ésteres, hidratos, solvatos y formas de profármaco. El derivado se selecciona tal que sus propiedades farmacocinéticas son superiores al compuesto neutro correspondiente.

55 Así, las concentraciones o cantidades efectivas de uno o más de los compuestos descritos aquí o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos se mezclan con un portador farmacéutico adecuado o vehículo para administración sistémica, tópica o local para formar composiciones farmacéuticas. Los compuestos están incluidos en una cantidad efectiva para aliviar uno o más síntomas de, o para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con la actividad de citoquina o en la que está implicada la actividad de citoquina, como se describe aquí. La concentración de compuesto activo en la composición dependerá de los índices de absorción, inactivación, excreción del compuesto activo, el programa de dosificación, cantidad administrada, formulación particular así como también otros factores conocidos por aquellos expertos en la técnica.

60 Se pretende que las composiciones sean administradas mediante una ruta adecuada, que incluye administración oral en forma de cápsulas, comprimidos, gránulos, polvos o formulaciones líquidas que incluyen jarabes; administración parenteral, tal como subcutánea, intravenosa, intramuscular, con inyección intrasternal o técnicas de infusión (como soluciones o suspensiones inyectables estériles acuosas o no acuosas); nasalmente tal como mediante rociado para inhalación; tópicamente, tal como en la forma de una crema o ungüento; administración rectal tal como en la forma de supositorios; administración liposómica; y local. Las composiciones pueden estar en forma líquida, semilíquida

ES 2 332 135 T3

o sólida y se formulan en una forma adecuada para cada ruta de administración. En ciertas realizaciones, la administración de la formulación incluye modos de administración parenteral y oral. En una realización, se administran oralmente las composiciones.

- 5 Las soluciones o suspensiones utilizadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea, o tópica pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceite fijo, polietenglicol, glicerina, propilenglicol u otro disolvente sintético; agentes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico y metil parabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agentes de quelación, tales como ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA); amortiguadores, tales como acetatos, citratos y fosfatos; y agentes para el ajuste de tonicidad tal como cloruro de sodio o dextrosa. Se pueden colocar las preparaciones parenterales en ampollas, jeringas desechables, o frascos de dosis única o múltiple hechos de vidrio, plástico u otro material adecuado.

15 En casos en los que los compuestos exhiben insuficiente solubilidad, se pueden utilizar los métodos para solubilizar compuestos. Tales métodos son conocidos por aquellos expertos en esta técnica, e incluyen, pero no se limitan a, utilizar codisolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), utilizar tensoactivos, tales como TWEEN®, o disolución en bicarbonato de sodio acuoso. También se pueden utilizar derivados de los compuestos, tales como profármacos de los compuestos en formulación efectiva de composiciones farmacéuticas.

20 Luego de la mezcla o adición de los compuestos, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similares. La forma de la mezcla resultante depende de un número de factores, que incluyen el modo destinado de administración y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratada y se puede determinar empíricamente.

25 Las composiciones farmacéuticas se proporcionan para administración a humanos y animales en formas de dosificación unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones aceite en agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos farmacéutica y terapéuticamente activos y derivados de los mismos se formulan típicamente se administran en formas de dosificación unitaria o 30 formas de dosificación múltiple. Las formas de dosis unitaria como se utiliza aquí se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales y empacadas individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de un compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Ejemplos de 35 formas de dosis unitaria incluyen ampollas y jeringas y comprimidos o cápsulas empacados individualmente. Se pueden administrar las formas de dosis unitaria en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitaria idénticas empacadas en un único contenedor para ser administradas en forma de dosis unitaria segregada. Ejemplos de forma de dosis múltiples incluyen frascos, botellas de comprimidos o cápsulas o botellas de pintas o galones. Por lo tanto, la forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitaria que 40 no se separa en el empaque.

40 La composición puede contener junto con el ingrediente activo: un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio, o carboximetilcelulosa; un lubricante, tal como estearato de magnesio, estearato de calcio y talco; y un aglutinante tal como almidón, gomas naturales, tales como goma de acacia gelatina, glucosa, molasas, polvinilpirrolidina, celulosas y derivados de las mismas, povidona, crospovidonas y otros tales aglutinantes conocidos por aquellos 45 expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticamente administrables líquidas se pueden, por ejemplo, preparar al disolver, dispersar, o de otra forma mezclar un compuesto activo como se definió anteriormente y adyuvantes farmacéuticos adicionales en un portador, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol, y similares, para formar por lo tanto una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica para 50 ser administrada también puede contener menores cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes de emulsificación, o agentes de solubilización, agentes de amortiguación de pH y similares, por ejemplo, acetato, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina sodio, oleato de trietanolamina, y otros tales agentes. Los métodos actuales para preparar tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para aquellos expertos en esta técnica; por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975. La composición o formulación para ser 55 administrada, en cualquier evento, contendrá una cantidad del compuesto activo en una cantidad suficiente para aliviar los síntomas del sujeto tratado.

Se pueden preparar las formas de dosificación o composiciones que contienen el ingrediente activo en el rango de 0.005% a 100% con el balance hecho de portador no tóxico. Para administración oral, se forma una composición no 60 tóxica farmacéuticamente aceptable mediante la incorporación de cualquiera de los excipiente normalmente empleados, tal como, por ejemplo grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio o sacarina de sodio. Tales composiciones incluyen soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos y formulaciones de liberación sostenida, tal como, pero no se limita a, implantes y sistemas de suministro microencapsulados, y polímeros biodegradables, bio-compatibles, tales como colágeno, vinil acetato de etileno, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y otros. Los métodos para la preparación de estas composiciones se conocen por aquellos expertos en la 65 técnica. Las composiciones contempladas pueden contener 0.001%-100% de ingrediente activo, en una realización 0.1-85%, en otra realización 75-95%.

ES 2 332 135 T3

Los compuestos se pueden administrar en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación extendida. La liberación inmediata o liberación extendida se puede alcanzar con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de liberación extendida, con dispositivos tales como subcutánea implantes o bombas osmóticas. Composiciones de ejemplo para la administración tópica incluyen un portador tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones pueden incluir otros compuestos activos para obtener las combinaciones de propiedades deseadas. Los compuestos proporcionados aquí, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describe aquí, se pueden administrar ventajosamente para propósitos terapéuticos o profilácticos junto con otro agente farmacológico en la técnica general por ser de valor en el tratamiento de una o más de las enfermedades o afecciones médicas referidas aquí anteriormente, tal como enfermedades o trastornos asociados con actividad de receptor nuclear o en la que está implicada la actividad del receptor nuclear. Se entiende que tal terapia de combinación constituye un aspecto adicional de las composiciones y métodos de tratamiento proporcionados aquí.

15 1. Composiciones para administración oral

Las formas de dosificación farmacéutica con sólidos, geles o líquidos. Las formas de dosificación sólida son comprimidos, cápsulas, gránulos, y polvos activos. Tipos de comprimidos orales incluyen comprimidos, pastillas masticables, y comprimidos que pueden ser de recubrimiento entérico, recubrimiento de azúcar o recubrimiento con película. Las cápsulas pueden ser duras o blandas, aunque se pueden proporcionar los gránulos y polvos en forma no efervescente o efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos por aquellos expertos en la técnica.

En ciertas realizaciones, las formulaciones son formas de dosificación sólida, preferiblemente cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trocizcos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente de desintegración; un lubricante; un deslizante; un agente endulzante; y un agente saborizante.

Ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón. Los lubricantes incluyen talco, almidón, magnesio o estearato de calcio, licopodio y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato de dicalcio. Los deslizantes incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal. Los agentes de desintegración incluyen croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sodio, ácido algínico, alginato de sodio, almidón de maíz, almidón de papa, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Los agentes colorantes incluyen, por ejemplo, cualquiera de los tintes FD y C solubles en agua certificados aprobados suspendidos en hidrato de aluminio. Los agentes endulzantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y agentes endulzantes artificiales tales como sacarina, y cualquier número de saborizantes secos de rociado. Los agentes saborizantes incluyen saborizantes naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación placentera, tal como, pero no se limitan a menta y salicilato de metilo. Los agentes humectantes incluyen monostearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietileno lauril éter. Los recubrimientos eméticos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, shellac, shellac amoniato y ftalatos de acetato de celulosa. Los recubrimientos de película incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polielenglicol 4000 y ftalato acetato de celulosa.

Si se desea la administración oral, el compuesto se puede proporcionar en una composición que lo protege del ambiente ácido del estómago. Por ejemplo, se puede formular la composición en un recubrimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. También se puede formular la composición en combinación con un antiácido u otro tal ingrediente.

Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, esta puede contener, adicionalmente al material del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso. Adicionalmente, las formas unitarias de dosificación pueden contener varios otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos. También se pueden administrar los compuestos como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, wafer, rociado, goma de mascar o similares. Un jarabe puede contener, adicionalmente a los compuestos activos, sacarosa como un agente endulzante y ciertos conservantes, tintes, colorantes y saborizantes.

También se pueden mezclar los materiales activos con otros materiales activos que no dañan la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada, tal como antiácidos, bloqueadores H2, y diuréticos. El ingrediente activo es un compuesto o derivado farmacéuticamente del mismo como se describe aquí. Se pueden incluir concentraciones más altas, hasta aproximadamente 98% en peso del ingrediente activo.

Los portadores farmacéuticamente aceptables incluidos en los comprimidos son aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes de desintegración, agentes colorantes, agentes saborizantes, y agentes de humectación. Los comprimidos con recubrimiento entérico, debido al recubrimiento entérico, resisten la acción ácida del estómago y se disuelven o desintegran en los intestinos neutros o alcalinos. Los comprimidos recubiertos con azúcar son tabletas comprimidas a las que se aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos recubiertos con película son tabletas comprimidas que se han recubierto por un polímero u otro recubrimiento adecuado. Las tabletas comprimidas múltiples son tabletas comprimidas hechas por más de un ciclo de compresión utilizando las sustancias farmacéuticamente aceptables previamente mencionadas. También se pueden utilizar agentes colorantes en las formas de dosificación anteriores. Los agentes saborizantes y endulzantes se utilizan en las tabletas comprimidas, recubri-

ES 2 332 135 T3

mientos de azúcar, comprimidos múltiples y comprimidos masticables. Los agentes saborizantes y endulzantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos masticables y pastillas.

Las formas de dosificación oral líquida incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elíxires y jarabes. Las emulsiones son aceite en agua o agua en aceite.

Los elíxires son preparaciones claras, dulces hidroalcohólicas. Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en los elíxires incluyen disolventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un conservante. Una emulsión es un sistema de dos fases en la que un líquido se dispersa en la forma de glóbulos pequeños a otro líquido. Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en las emulsiones son líquidos no acuosos, agentes de emulsificación, y conservantes. Las suspensiones utilizan agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables y conservantes. Las sustancias farmacéuticamente aceptables en gránulos no efervescentes a ser reconstituidas en una forma de dosificación oral líquida, incluyen diluyentes, endulzantes y agentes de humectación. Las sustancias farmacéuticamente aceptables en los gránulos efervescentes, a ser reconstituidas en una forma de dosificación oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Se utilizan los agentes colorantes y saborizantes en todas las anteriores formas de dosificación.

Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Ejemplos de conservantes incluyen glicerina, metilo y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en las emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Ejemplos de agentes de emulsificación incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita, y tensoactivos tales como monooleato de polioxietileno sorbitán. Los agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, acacia y Veegum. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes endulzantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agente endulzante artificiales tales como sacarina. Los agentes de humectación incluyen monostearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietileno lauril éter. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los tintes FD y C solubles en agua certificados aprobados, y mezclas de los mismos. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación placentera al gusto.

Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, en por ejemplo carbonato de propileno, aceites vegetales, o triglicéridos, se encapsula preferiblemente en una cápsula de gelatina. Tales soluciones, y la preparación y encapsulación de las mismas, se describen en las Patentes U.S. Nos 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Para una forma de dosificación líquida, la solución, por ejemplo, en un polietilenglicol, se puede diluir con una cantidad suficiente de portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para ser fácilmente medido para la administración.

Alternativamente, las formulaciones orales líquidas o semisólidas se pueden preparar al disolver o dispersar el compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros tales portadores, y al encapsular estas soluciones o suspensiones cubiertas de cápsula de gelatina blanda o dura. Otras formulaciones adecuadas incluyen aquellas establecidas en las Patentes U.S. Nos. Re 28,819 y 4,358,603. En resumen, tales formulaciones incluyen, pero no se limitan a, aquellas que contienen un compuesto proporcionado aquí, un mono- o poli-alquilenglicol dialquilatado, que incluye, pero no se limita a, 1,2-dimetoximatan, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetil éter, polietilenglicol-750-dimetil éter en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol, y uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicoumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiadipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Otras formulaciones incluyen, pero no se limitan a, soluciones alcohólicas acuosas que incluyen un acetal farmacéuticamente aceptable. Los alcoholes utilizados en estas formulaciones son cualesquier disolventes miscibles en agua farmacéuticamente aceptables que tienen uno o más grupos hidroxilo, que incluyen, pero no se limitan a, propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen, pero no se limitan a, di(alquilo inferior) acetales de alquilo inferior aldehídos tales como acetaldehído dietil acetal.

En todas las realizaciones, las formulaciones de comprimidos y cápsulas se pueden recubrir como se conoce por aquellos expertos en la técnica con el fin de modificar una disolución sostenida del ingrediente activo. Así, por ejemplo, ellas se pueden recubrir con recubrimientos digeribles entéricamente convencionales, tal como fenilsalicilato, ceras y ftalato de acetato celulosa.

Las composiciones de ejemplo pueden incluir diluyentes de rápida disolución tales como manitol, lactosa, sacarosa, y/o ciclodextrinas. También incluidos en tales formulaciones pueden estar excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión de mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tal como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL934®). También se pueden agregar lubricantes, deslizantes, sabores, agentes colorantes y estabilizadores para facilidad de fabricación y uso.

ES 2 332 135 T3

2. Soluciones y emulsiones inyectables

También se contempla aquí la administración parenteral, generalmente caracterizada por inyección, subcutáneamente, intramuscularmente o intravenosamente. Se pueden preparar inyectables en formas convencionales como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, manitol, 1,3-butanediol, solución de Ringer, una solución de cloruro de sodio isotónica o etanol. Adicionalmente, si se desea, las composiciones farmacéuticas para ser administradas también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes de humectación y emulsificación, agentes de amortiguación de pH, estabilizadores, mejoradores de solubilidad, y otros tales agentes, tales como por ejemplo, mono- o diglicéridos, ácidos grasos, tales como ácido oleico, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. También se contempla aquí la implantación de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida, tal que se mantiene un nivel constante de dosificación (ver, por ejemplo, Patente U.S. No. 3,710,795). En resumen, un compuesto proporcionado aquí se dispersa en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, 15 polivinilcloruro plastificado o no plastificado, nylon plastificado, polietilenotereftalato plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutíleno, polibutadieno, polietíleno, copolímeros de etilenovinilacetato, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, polivinilalcohol reticulado y polivinil acetato hidrolizado parcialmente reticulado, que se hace circular por una membrana polimérica exterior, por ejemplo, polietíleno, polipropileno, copolímeros de 20 etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/vinilacetato, cauchos de silicona, polidimetil siloxanos, caucho de neopreno, polietíleno clorinado, polivinilcloruro, copolímeros de vinilcloruro con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de polietíleno tereftalato, caucho de butilo, cauchos de epichlorohidrín, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en los fluidos corporales. El compuesto se difunde 25 a través de la membrana polimérica exterior en una etapa que controla la velocidad de liberación. El porcentaje del compuesto activo contenido en tales composiciones parenterales es altamente dependiente de la naturaleza específica del mismo, así como también la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

La administración parenteral de las composiciones incluye administraciones intravenosas, subcutáneas e intramusculares. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyección, productos solubles secos estériles, tales como polvos liofilizados, listos para ser combinados con un disolvente justo antes de uso, que incluyen comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para inyección, productos secos insolubles estériles listos para ser combinados con un vehículo justo antes de uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

35 Si se administra intravenosamente, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica o salina amortiguada con fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes espesantes y agentes de solubilización, tales como glucosa, polietilenglicol, y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

40 Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en las preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, amortiguadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y de dispersión, agentes emulsificantes, secuestrantes o agentes de quelación y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

45 Ejemplos de vehículos acuosos incluyen Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa Isotónica, Inyección de Agua Estéril, Dextrosa e Inyección de Ringer Lactada. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo, y aceite de maní. Los agentes antimicrobianos en concentraciones bacterioestáticas o fungiestáticas se deben agregar a las preparaciones parenterales empacadas en contenedores de dosis múltiples que incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, metilo y ésteres de ácido propil p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de benzenonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los amortiguadores incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Los anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y de dispersión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsificantes incluyen Polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un secuestrante o 50 agente de quelación de iones de metal incluyen EDTA. Los portadores farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajuste de pH.

60 La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta de tal manera que una inyección proporciona una cantidad efectiva para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, peso y condición del paciente o animal como se conoce en la técnica.

65 Las preparaciones parenterales de dosis unitaria se empacan en una ampolla, un frasco o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, como se conoce y se practica en la técnica.

De forma ilustrativa, la infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un compuesto activo es un modo efectivo de administración. Otra realización es una solución o suspensión acuosa estéril o aceitosa que contiene un material activo inyectado según sea necesario para producir el efecto farmacológico deseado.

ES 2 332 135 T3

Se diseñan inyectables para administración local y sistémica. Típicamente se formula una dosificación terapéuticamente efectiva para contener una concentración de por lo menos aproximadamente 0.1% p/p hasta aproximadamente 90% p/p o más, preferiblemente más de 1% p/p del compuesto activo a los tejidos tratados. El ingrediente activo se puede administrar de una vez, o se puede dividir en un número de dosis más pequeñas para ser administradas en

5 intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y duración de tratamiento es una función del tejido que es tratado y se puede determinar empíricamente utilizando protocolos de prueba conocidos o mediante extrapolación de datos de prueba *in vivo* o *in vitro*. Cabe notar que los valores de concentraciones y de dosificación pueden también variar con la edad del individuo tratado. Se entiende adicionalmente que para cualquier sujeto particular, se deben ajustar los regímenes de dosificación específicos durante el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de la formulaciones, y que los rangos de concentración que se establecen aquí son solo de ejemplo y no están destinados a limitar el alcance o práctica de las formulaciones reivindicadas.

10 Se puede suspender el compuesto en forma micronizada u otra forma adecuada o se puede derivar para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de un número de factores, que incluyen el modo destinado de administración y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para aliviar los síntomas de la afección y se puede determinar empíricamente.

20 3. Polvos liofilizados

También son de interés aquí los polvos liofilizados, que se pueden reconstituir para administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. Ellos también se pueden reconstituir y formular como sólidos o geles.

25 El polvo liofilizado, estéril se prepara al disolver un compuesto proporcionado aquí, o un derivado farmacéuticamente del mismo, en un disolvente adecuado. El disolvente puede contener un excipiente que mejora la estabilidad u otro componente farmacológico de la solución en polvo o reconstituida, preparada del polvo. Los excipientes que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a, dextrosa, sorbital, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado. El disolvente puede contener un amortiguador, tal como citrato, fosfato de sodio o potasio u otro tal amortiguador conocido por aquellos expertos en la técnica en, típicamente, aproximadamente pH neutro. La filtración estéril posterior de la solución seguida por la liofilización bajo condiciones estándar conocidas aquellos expertos en la técnica proporciona la formulación deseada. Generalmente, la solución resultante se repartirá en porciones en frascos para liofilización. Cada frasco contendrá una dosificación única de 10-1000 mg, en una realización, 100-500 mg o dosificaciones múltiples del compuesto. Se puede almacenar el polvo liofilizado bajo condiciones apropiadas, tales como a aproximadamente 4°C a temperatura ambiente.

30 La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyección proporciona una formulación para uso en administración parenteral. Para la reconstitución, aproximadamente 1-50 mg, preferiblemente 5-35 mg, más preferiblemente aproximadamente 9-30 mg de polvo liofilizado, se agrega por mL de agua estéril u otro portador adecuado. La cantidad precisa depende del compuesto seleccionado. Se puede determinar empíricamente tal cantidad.

40 4. Administración tópica

45 Se preparan mezclas tópicas como se describe para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsiones o similares y se formulan como cremas, geles, ungüentos, emulsiones, soluciones, elíxires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, rociados, suppositorios, vendajes, parches dérmicos o cualesquier otras formulaciones adecuadas para la administración tópica.

50 Los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular como aerosoles para aplicación tópica, tal como por inhalación (ver, por ejemplo, las Patentes U.S. Nos. 4,044,126, 4,414,209, y 4,364,923, que describen aerosoles para suministro de un esteroide útil para tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente asma). Estas formulaciones para administración al tubo respiratorio pueden estar en la forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un portador inerte tal como lactosa. En tal un caso, las partículas de la formulación tendrán típicamente diámetros de menos de 50 micras, preferiblemente menos de 10 micras.

55 Las composiciones de ejemplo para administración nasal por aerosol o inhalación incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, los promotores de absorción para mejorar la absorción y/o biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como aquellos conocidos en la técnica.

60 Se pueden formular los compuestos para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica a la piel y membranas mucosas, tales como en el ojo, en la forma de geles, cremas, y lociones y para aplicación al ojo o para aplicación intracistémica o intraespinal. Se contempla la administración tópica para suministro transdérmico y también para administración a los ojos o mucosa, o para terapias de inhalación. También se puede administrar las soluciones nasales del compuesto activo solas o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Estas soluciones, particularmente aquellas destinadas para uso oftálmico, se pueden formular como 0.01%-10% de soluciones isotónicas, pH de aproximadamente 5-7, con sales apropiadas.

ES 2 332 135 T3

5. Composiciones para otras rutas de administración

También se contemplan aquí otras rutas de administración, tal como aplicación tópica, parches transdérmicos, y administración rectal.

- 5 Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéutica para la administración rectal con supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Los supositorios rectales que se utilizan aquí significan cuerpos sólidos para inserción en el recto que se funde a la temperatura corporal liberando uno o más ingredientes farmacológica o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en los supositorios rectales son bases o 10 vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polioxetilenglicol) y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. Se pueden utilizar combinaciones de las varias bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen esperma de ballena y cera. Se pueden preparar los supositorios rectales mediante método de compresión o 15 por moldeo. El peso típico de un supositorio rectal es aproximadamente 2 a 3 gm.
- 15 Se fabrican los comprimidos y cápsulas para administración rectal utilizando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y mediante los mismos métodos como para las formulaciones para administración oral.

6. Artículos de fabricación

- 20 Los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables se pueden empacar como artículos de fabricación que contienen material de empaque, un compuesto o derivado farmacéuticamente del mismo proporcionado aquí, que es efectivo para modular la actividad de citoquinas, en una realización, la actividad de quinasa p38, o para tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de citoquina, en una realización, quinasa p38, enfermedades o trastornos 25 mediados, o enfermedades o trastornos en los que está implicada la actividad de citoquina, en una realización, la actividad de quinasa p38, dentro del material de empaque, y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o derivado farmacéuticamente de los mismos, se utiliza para modular la actividad de citoquinas, en una realización, quinasa p38, o para tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de citoquina, en una realización, quinasa p38, enfermedades o trastornos mediados, o enfermedades o trastornos en los que está implicada la actividad de citoquina, en una realización, la actividad de quinasa p38.
- 30

Los artículos de fabricación proporcionados aquí contienen materiales de empaque. Los materiales de empaque para uso en productos farmacéuticos empacados son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, las Patentes U.S. Nos. 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Ejemplos de materiales de empaque farmacéuticos incluyen, 35 pero no se limitan a, paquetes blister, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, frascos, contenedores, jeringas, botellas, y cualquier material de empaque adecuado para una formulación seleccionada y modo destinado de administración y tratamiento. Una amplia disposición de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionadas aquí se contempla como una variedad de tratamientos para cualquier enfermedad o trastorno en la que actividad de citoquina, en una realización, está implicada la actividad de quinasa p38 como un mediador o contribuyente para los 40 síntomas o causas.

E. Evaluación de la actividad de los compuestos

45 Los procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos están disponibles para probar los compuestos para identificar aquellos que poseen actividades biológicas que modulan la actividad de citoquinas, que incluyen la actividad de quinasa p38.

Se mide la actividad inhibidora en un ensayo de enzima radioactiva. La composición de amortiguador se adopta de Lisnock *et al* (Biochemistry, 1998, vol. 37, pp 16573-16581). Se seleccionan los sustratos de péptido de Chen *et al* (Biochemistry, 2000, vol. 39, 2079-2087). Las concentraciones de p38 α , [γ - 33 P-ATP] y péptido son igual a 1 nM, 85 uM y 250 uM, respectivamente. La incorporación de 33 P en el péptido se mide utilizando absorción en filtermats con posterior lavado con 100 mM de ácido fosfórico seguido por etanol.

Otras condiciones para el ensayo enzimático p38 α también se describen en la bibliografía. Difieren del ensayo 55 descrito en la composición de amortiguador (Biochemistry, 2000, vol. 39, 2079-2087)), o sustrato (Biochemistry, 1998, vol. 37, pp 16573-16581), o ambos (Protein Sci., 1998, vol. 7, pp. 2249-2255).

F. Métodos para uso de los compuestos y composiciones

- 60 En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionan aquí inhibidores selectivos de actividad de quinasa p38, y en una realización, los compuestos son inhibidores de isoformas de la quinasa p38, que incluye, pero no se limitan a quinases p38 α p38 β . De acuerdo con lo anterior, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con actividad de quinasa p38. Tales afecciones incluyen enfermedades en las que se modulan los niveles de citoquina como una consecuencia de señalización intracelular por vía de p38, y en particular, enfermedades 65 que se asocian con una sobreproducción de citoquinas IL-1, IL-4, IL-8, y TNF- α .

En vista de su actividad como inhibidores de quinasa p38 α/β , los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con p38 que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades

ES 2 332 135 T3

autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades víricas.

Las enfermedades inflamatorias relacionadas con afección asociada a p38 incluyen, pero no se limitan a pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, alergias, y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Las enfermedades autoinmunes relacionadas con afección asociada a p38 incluyen, pero no se limitan a, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes mellitus dependiente de insulina (Tipo I), anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, soriasis, o enfermedad de injerto versus anfitrión.

Los trastornos óseos destructivos relacionados con afección asociada a p38 incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, osteoartritis y mieloma múltiple relacionado con trastorno óseo.

Las enfermedades proliferativas que se relacionan con afección asociada a p38 incluyen, pero no se limitan a, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, y mieloma múltiple.

Las enfermedades infecciosas relacionadas con afección asociada a p38 incluyen, pero no se limitan a, sepsis, choque séptico, y Shigellosis.

Enfermedades víricas relacionadas con afección asociada a p38 incluyen, pero no se limitan a, infección de hepatitis aguda (que incluye hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis CMV.

Enfermedades degenerativas relacionadas con afección asociada a p38 incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, y otras enfermedades neurodegenerativas.

Las “afecciones asociadas con p38” también incluyen isquemia/reperfusión en apoplejía, ataques cardíacos, isquemia del miocardio, hipoxia de órgano, hiperplasia vascular, hipertrofia cardiaca, y agregación de plaqueta inducida por trombina.

Adicionalmente, los inhibidores p38 proporcionados aquí son también capaces de inhibir la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como sintasa de endoperóxido de prostaglandin-2 (PGHS-2), también denominada como as ciclooxygenasa-2 (COX-2). Por lo tanto, otras “afecciones mediadas por p38” con edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, jaqueca, dolor por cáncer, dolor dental y dolor por artritis.

Las enfermedades que se pueden tratar o prevenir por los inhibidores p38 proporcionados aquí, también se pueden agrupar de forma conveniente por la citoquina (IL-1, TNF, IL-6, IL-8) que se considera es la responsable de la enfermedad.

Así, una enfermedad o afección mediada por IL-1 incluye artritis reumatoide, osteoartritis, apoplejía, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, enfermedad inflamatoria del intestino, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis soriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, diabetes, enfermedad celular beta pancreática y enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad o afección mediada por TNF incluye, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoarthritis, artritis por gota y otras afecciones artísticas, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, síndrome de dificultad respiratoria aguda, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, lesión por reperfusión, reacción de injerto versus huésped, rechazos de injerto, fiebre y mialgias debido a infección, caquexia secundaria a infección, SIDA, ARC o cáncer, formación queloide, formación de tejido de cicatriz, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa o piresis. Las enfermedades mediadas por TNF también incluyen infecciones víricas, tales como VIH, CMV, influenza y herpes; y infecciones víricas veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, que incluyen, pero no se limitan a virus de anemia infecciosa equina, virus de artritis caprina, virus visna o virus maedi; o infecciones retrovíricas, que incluyen virus de inmunodeficiencia felina, virus de inmunodeficiencia bovina, o virus de inmunodeficiencia canina.

La enfermedad o afección mediada por IL-8 incluye enfermedades caracterizadas por infiltración neutrófila masiva, tal como soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, lesión cardiaca y renal por reperfusión, síndrome de dificultad respiratoria aguda, trombosis y glomerulonefritis.

Adicionalmente, los compuestos proporcionados aquí se pueden utilizar tópicamente para tratar o prevenir afecciones causadas o exacerbadas por IL-1 o TNF. Tales afecciones incluyen articulaciones inflamadas, eczema, soriasis, afecciones de piel inflamatorias tales como quemaduras solares, afecciones inflamatorias del ojo tales como conjuntivitis, piresis, dolor y otras afecciones asociadas con inflamación.

En una realización, las afecciones o enfermedades específicas que se pueden tratar con los compuestos proporcionados aquí incluyen, pero no se limitan a, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad

ES 2 332 135 T3

respiratoria aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, soriasis, enfermedad de injerto versus antígeno, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis soriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad celular β pancreática; enfermedades caracterizadas por infiltración neutrófila masiva; espondilitis reumatoide, artritis y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos de injerto, fiebre y mialgias debido a infección,

- 5 caquexia secundaria a infección, formación meloide, formación de tejido scar, colitis ulcerativa, piresis, influenza, osteoporosis, osteoarthritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico, y Shigelliosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa originada por lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluye tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas que incluye infección de hepatitis aguda (que incluye hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis CMV, SIDA, SARS, ARC o malignidad, y herpes; apoplejía, isquemia del miocardio, isquemia en apoplejía, ataques cardíacos, hipoxia de órgano, hiperplasia vascular, lesión cardíaca y renal por reperfusión, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación de plaquetas inducidas por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, y afecciones asociadas con sintasa endoperoxidasa prostaglandin-2.
- 10
- 15
- 20

Adicionalmente, los inhibidores p38 proporcionados aquí inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como sintasa de endoperóxido de prostaglandin-2 (PGHS-2), también ciclooxygenasa-2 (COX-2). De acuerdo con lo anterior, las afecciones asociadas a p38 adicionales incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, jaqueca, dolor causado por cáncer, dolor dental y dolor por artritis. Los compuestos proporcionados aquí también se pueden utilizar para tratar infecciones víricas veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, que incluyen, pero no se limitan a virus de anemia infecciosa equina; o infecciones retrovíricas, que incluyen virus de inmunodeficiencia felina, virus de inmunodeficiencia bovina, o virus de inmunodeficiencia canina.

G. Terapia de combinación

- 30 También se proporcionan aquí métodos para tratar afecciones asociadas con quinasa p38 al administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de compuestos de fórmula (I) sola o en combinación con otros y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de tales afecciones. Ejemplos de tales otros agentes terapéuticos agentes incluyen corticosteroides, rolipram, calfostin, CSSIDA, 4-imidazo (1,2-A)quinoxalin-4-amines: A Novel Class of Nonxanthine AI Adenosine Receptor Antagonists", European Journal of Medicinal Chemistry Vol. 33, (1998), a pp. 943-955; la interleuquina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, y otros inmunosupresores; inhibidores de translocación nuclear, tales como deoxispergualin (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSSIDA) tal como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antiviricos tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, lefunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos.
- 35
- 40

45 Los anteriores agentes terapéuticos, cuando se emplean en combinación con los compuestos proporcionados aquí, se pueden utilizar, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o cuando se determinan de otra forma por una persona medianamente versada en la técnica. En los métodos proporcionados aquí, tales otros agentes terapéuticos) se pueden administrar antes de, simultáneamente con, o luego de la administración de los compuestos proporcionados aquí.

- 50 Los siguientes ejemplos ilustran las realizaciones de ejemplo, y no están destinados a limitar el alcance de las reivindicaciones. Las abreviaturas empleadas en los Ejemplos se definen aquí. Se identifican los compuestos de los Ejemplos mediante el ejemplo y la etapa en la ellos se preparan (por ejemplo, "1A" denota el título del compuesto de la etapa A del Ejemplo 1), o mediante solo el ejemplo en donde el compuesto es el título del compuesto del ejemplo (por ejemplo, "2" denota el título del compuesto del Ejemplo 2).

55 Métodos Generales. Se obtienen los datos de espectro de masa en un espectrómetro de masa Thermo Finnigan LCQ Duo Ion Trap. Se obtienen los datos de HPLC en una columna C18 Betasol (2.1 x 50 mm) utilizando gradiente de elución 10 - 90% (disolvente A, acetonitrilo + 0.025% v TFA; disolvente B, agua + 0.025% v TFA) durante 6 minutos (velocidad de flujo 0.40 mL/min) o guante 4 minutos (velocidad de flujo 0.50 mL/min). La purificación por HPLC preparatorio en una columna Thermo Hypersi-Keystone Betasil C18 de 250 x 21.2 mm, tamaño de partícula 5 mm, fase móvil: A, agua + 0.025% de TFA; B, acetonitrilo + 0.025% de TFA; gradiente de 40 a 70% B; velocidad de flujo 15 mL/min.

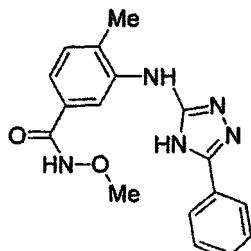
Ejemplo 1

Preparación de N-metoxi-4-metil-3-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-benzamida

5

10

15



A. 3-(3-Benzoyl-tioureido)-N-metoxi-4-metil-benzamida

A una suspensión agitada de 3-amino-N-metoxi-4-metil-benzamida (420 mg, 1.94 mmol, preparación: BMS WO 02/40486 A2, P66) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agrega Isotiocianato benzoilo (332 mg, 2.03 mmol), seguido por la adición de N,N-diisopropiletilamina (372 μl , 2.14 mmol). La mezcla de reacción se agita a TA durante una hora antes de que se lave con agua, se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra para dar un crudo. La mezcla luego se purifica por una cromatografía flash, eluyendo con 1:2 EtOAc/hexanos para dar la benzamida 1A como un sólido blancuzco (578 mg, 1.68 mmol, 87%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d 6) δ 2.31 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.70 (m, 4H), 7.94 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.4 Hz, 2H); MS m/z 343.9 [M+H] $^+$.

B. N-metoxi-4-metil-3-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-benzamida

A una mezcla de benzamida 1A en THF (2 ml) y EtOH (1 ml) se agrega monohidrato de hidrazina. La mezcla luego se pone en refluxo (tanda T = 77-80°C) durante 1.5 hr. Esta se enfriá a temperatura ambiente y se purifica por HPLC preparativo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (9.4 mg, 0.029 mmol, 9.0%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2.39 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51-7.53 (m, 3H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.08 (s, 1H); MS m/z 324.0 [M+H] $^+$.

35

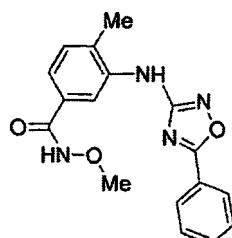
Ejemplo 2

Preparación de N-metoxi-4-metil-3-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilamino)-benzamida

40

45

50



A. 3-(3-Benzoyl-2-metil-isotioureido)-N-metoxi-4-metil-benzamida

A una suspensión agitada de 3-(3-Benzoyl-tioureido)-N-metoxi-4-metil-benzamida (101 mg, 0.29 mmol, ver preparación 1A) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agrega THF (1ml) para formar una solución homogénea. Se agrega MeI (20 μl , 0.32 mmol) seguido por N,N-diisopropiletilamina (56 μl , 0.32 mmol). La mezcla de reacción se agita a TA durante 2 hr. Se agrega más de MeI (40 μl , 0.64 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (112 μl , 0.64 mmol) y la reacción se deja agitando a TA durante la noche. La mezcla luego se vierte en agua, se extrae dos veces con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 , se concentran y se secan en vacío para dar el compuesto del título 2A como un sólido blanco (113 mg), que se utiliza en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS m/z 357.9 [M+H] $^+$.

B. N-Metoxi-4-metil-3-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilamino)-benzamida

Se agrega hidroxilamina (58 μl , 0.58 mmol) a una suspensión del compuesto 2A (113 mg, crudo, -0.29 mmol) en EtOH (1 ml). La mezcla se calienta en refluxo durante 1.5 hr. Luego se enfriá a TA, y se purifica por HPLC preparatorio para dar el compuesto del título como un sólido blanco (11.2 mg, 12% durante dos etapas). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2.41 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 3H), 8.13-8.18 (m, 3H); MS m/z 324.9 [M+H] $^+$.

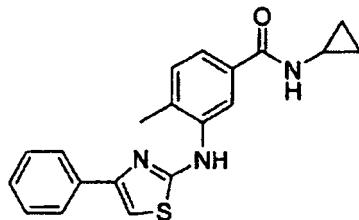
ES 2 332 135 T3

Ejemplo 3

Preparación de N-Ciclopropil-4-metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-benzamida

5

10



15

A. 3-Amino-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

A una mezcla de ácido 3-amino-4-metil-benzoico (10.2 g, 67.5 mmol) y ciclopropilamina (9.33 mL, 135.0 mmol, 2 eq) en DMF (150 mL) se agrega EDCI (15.5 g, 81 mmol, 1.2 eq) seguido por DMAP (cat.) a TA. La reacción se agita durante la noche a TA, luego se concentra. El residuo se redissuelve en agua y se extrae con EtOAc. La capa acuosa se lava con solución de NaCl acuosa, se seca sobre Na_2SO_4 , y se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice (elución de gradiente: 1:1 EtOAc/hexanos luego 100% EtOAc) para proporcionar 3A como un sólido (9.5 g, 72%).

25

B. N-Ciclopropil-3-isotiocianato-4-metil-benzamida

A una solución de 1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona (10.35 g, 44.6 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2 se agrega 3- amino-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 3A (8.5 g, 44.6 mmol, 1 eq). La mezcla se agita a TA durante 3 hrs. El precipitado que se forma se filtra, se lava con CH_2Cl_2 , y se reserva. El filtrado orgánico se lava con agua y se seca (Na_2SO_4), se concentra y se combina con el sólido previamente obtenido para proporcionar el tioisocianato 3B como un sólido blanco (7.45 g) que se utiliza sin purificación adicional.

30

C. N-Ciclopropil-4-metil-3-tioureido-benzamida

35 Una suspensión de N-ciclopropil-3-isotiocianato-4-metil-benzamida 3B (7.45 g) en una solución al 7N de amoníaco en metanol (40 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla se concentra, luego se redissuelve en MeOH y se reconcentra para dar el producto deseado como sólido blanco (6.1 g, 60% durante dos etapas).

40

D. N-Ciclopropil-4-metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-benzamida

A una solución agitada de N-Ciclopropil-4-metil-3-tioureido-benzamida 3A (41 mg, 0.16 mmol) en 5 mL de etanol se agrega 2-bromoacetofenona (33 mg, 0.16 mmol) y la reacción se calienta a 75°C durante la noche. Después de 16 horas, la reacción se enfriá y se concentra y el producto crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice cargado con CH_2Cl_2 y se eluye con 2:1 hexanos/acetato de etilo seguido por 1:2 hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido (32 mg, 94%). HPLC, t_R , 3.54 min.(método de 6 minutos); MS, m/z 350.0 [M+1]+.

45

Los siguientes análogos se preparan por el mismo método, utilizando la bromoacetofenona apropiadamente sustituida en la etapa D:

50

3D-2. 3-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

HPLC, t_R , 2.38 min.(método de 4 minutos); MS, m/z 375.0 [M+1]+.

55

3D-3. N-Ciclopropil-3-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-benzamida.

HPLC, t_R , 2.38 min.(método de 4 minutos); MS, m/z 368.0 [M+1]+.

60

3D-4. N-Ciclopropil-3-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-benzamida.

HPLC, t_R , 2.68 min.(método de 4 minutos); MS, m/z 380.1 [M+1]+.

65

3D-5. N-Ciclopropil-3-R₄-[3-metoxi-fenil]-tiazol-2-ilamino]-4-metil-benzamida.

HPLC, t_R , 2.74 min.(método de 4 minutos); MS, m/z 380.1 [M+1]+.

ES 2 332 135 T3

3D-6. N-Ciclopropil-3-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-benzamida.

HPLC, t_R , 2.50 min.(método de 4 minutos); MS, m/z 380.1 [M+1]+.

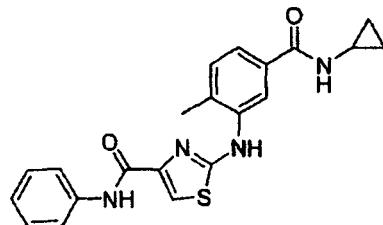
5 El siguiente análogo se prepara por el mismo método, utilizando 2-bromopropiofenona en la etapa D:

3D-7. N-Ciclopropil-4-metil-3-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-ilamino)-benzamida.

10 HPLC, t_R , 2.38 min.(método de 4 minutos); MS, m/z 364.1 [M+1]+.

Ejemplo 4

15 *Preparación de ácido fenilamida 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-carboxílico*



A. éster de etilo de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-carboxílico

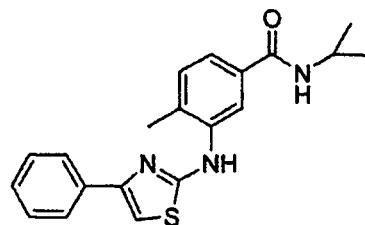
30 A una solución agitada de N-Ciclopropil-4-metil-3-tioureido-benzamida 3A (100 mg, 0.48 mmol) en 10 mL de etanol se agrega bromopiruvato de etilo (89 mg, 0.48 mmol) y la reacción se calienta a 75°C durante la noche. Después de 16 horas, la reacción se enfriá y se concentra y el producto crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice cargado con CH₂Cl₂ y se eluye con 1:1 hexanos/acetato de etilo seguido por 1:2 hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido (75 mg, 45%). HPLC, t_R , 2.97 min.(método de 4 minutos); MS, m/z 346.0 [M+1]+.

B. ácido fenilamida (5-Ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-carboxílico

40 A una solución agitada de éster 4A (60 mg, 0.17 mmol) en MeOH (5 mL) se agrega 10% NaOH (3 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 hrs, cuando la solución se acidifica con HCl conc. a pH <3.0. La mezcla se extrae con EtOAc, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para dar un sólido blanco. El sólido se disuelve en 10 mL de DMF y la solución se trata con EDCI (49 mg, 0.25 mmol), y HOBr (39 mg, 0.25 mmol). Después de agitación, durante 15 min a temperatura ambiente, se agregan anilina (46 mL, 0.25 mmol) y DIPEA (0.18 mL, 1.03 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apaga con agua, se extrae con CH₂Cl₂, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice se eluye con 1:2 hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (42 mg, 62%). HPLC, t_R , 2.26 min.(método de 4 minutos); MS, m/z 393.0 [M+1]+.

50 Ejemplo 5

Preparación de N-Isopropil-4-metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-benzamida



65 A. éster de etilo de ácido 3-Isotiocianato-4-metil-benzoico

A una solución de 1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona (5.72 g, 34.6 mmol) en 20 mL de CH₂Cl₂ se agrega 3-amino-4-metil-benzoato de etilo (8.05 g, 34.6 mmol, 1 eq). La mezcla se agita a TA durante 3 hrs. El precipitado se filtra

ES 2 332 135 T3

y se lava con CH₂Cl₂. El filtrado orgánico se lava con agua y se seca (Na₂SO₄), se concentra y el producto crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice cargado con CH₂Cl₂ y se eluye con 9:1 hexanos/acetato de etilo para proporcionar 5A como un sólido blanco (5.16 g, 72%).

5 **B. éster de metilo de ácido 4-Metil-3-tioureido-benzoico**

A una solución agitada de tioisocianato 5A (5.16 g, 25 mmol) en CH₂Cl₂ se agrega una solución al 7N de amoniaco en metanol (10.6 mL, 75 mmol) se agita a temperatura ambiente durante 1 hr cuando se agrega amoniaco adicional en metanol. La mezcla se concentra, luego se redissuelve en MeOH y se reconcentra para dar el producto deseado 5B como sólido blanco (5.5 g, 98%).

10 **C. éster de metilo de ácido 4-Metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-benzoico**

A una solución agitada de tiourea 5B (4.87 g, 21.7 mmol) en 5 mL de etanol se agrega 2-bromoacetofenona (4.33 g, 21.7 mmol) y la reacción se calienta a 75°C durante la noche. Después de 16 horas, la reacción se enfriá el precipitado se filtra y se reserva. El filtrado se concentra y el producto crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice cargado con CH₂Cl₂/metanol y se eluye con 10:1 hexanos/acetato de etilo seguido por 6:1 hexanos/acetato de etilo. El material purificado se combina con el precipitado obtenido previamente para proporcionar el compuesto del título como una sal bromhidrato (8.30 mg, 94%). MS, m/z 325.1 [M+1]⁺.

20 **D. ácido 4-Metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-benzoico**

A una solución agitada de éster 5C (6.43 g, 19.8 mmol) en MeOH (50 mL) se agrega una solución de sodio hidróxido (10% en agua, 40 mL) y la reacción se agita a 65°C durante 3 hrs. La mezcla se acidifica a pH <3 con HCl conc. El precipitado blanco se filtra y se lava con agua para dar el producto deseado como un sólido blanco (4.1 g, 67%). HPLC, t_R, 2.38 min.(método de 4 minutos); MS, m/z 311.1 [M+1]⁺.

25 **E. N-Isopropil-4-metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-benzamida**

30 A una mezcla de ácido 5D (100 mg, 0.32 mmol, 1 eq) en DMF se agrega EDCI (185 mg, 0.97 mmol, 3 eq), HOBr (148 mg, 0.97 mmol, 3 eq). La mezcla se agita durante 15 a temperatura ambiente, cuando se agregan 2-propilamina (0.97 mmol, 3 eq) y DIPEA (1.93 mmol, 6 eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentra y agua se agrega. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂, y el extracto se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice cargado en CH₂Cl₂ y se eluye con 3:1 hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido espumoso blanco (106 mg, 94%). HPLC, t_R, 2.49 min. (método de 4 minutos); MS, m/z 352.1 [M+1]⁺.

35 Los siguientes análogos se preparan por el mismo método, utilizando la amina apropiada en la etapa E:

40 **5E-2. N-Etil-4-metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-benzamida.**

HPLC, t_R, 2.33 min. (método de 4 minutos); MS, m/z 338.1 [M+1]⁺.

45 **5E-3. N-(2-Metoxi-etil)-4-metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-benzamida.**

HPLC, t_R, 2.20 min.(método de 4 minutos); MS, m/z 368.0 [M+1]⁺.

50 **5E-4. [4-Metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona.**

HPLC, t_R, 2.31 min.(método de 4 minutos); MS, m/z 380.1 [M+1]⁺.

55 **5E-5. 4-Metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-I-tiazol-2-il-benzamida.**

HPLC, t_R, 1.62 min.(método de 4 minutos); MS, m/z 393.0 [M+1]⁺.

60 **5E-6. 4-Metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-N-[1,2,4]triazol-4-il-benzamida.**

HPLC, t_R, 2.00 min.(método de 4 minutos); MS, m/z 377.7 [M+1]⁺.

65 **5E-7. 4-Metil-N-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-benzamida.**

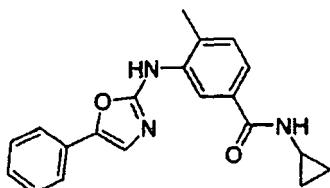
HPLC, t_R, 2.51 min.(método de 4 minutos); MS, m/z 408.6 [M+1]⁺.

Ejemplo 6

Preparación de N-Ciclopropil-4-metil-3-(5-fenil-oxazol-2-ilamino)-benzamida

5

10



15

A. 2-Azido-1-fenil-etanona

A una solución agitada de 2-bromoacetofenona (5.37 g, 27 mmol) en acetona (50 mL) y agua (18 mL) se agrega azida de sodio (1.84 g, 28 mmol, 1.05 eq) y la mezcla se agita durante 30 minutes. La mezcla se diluye con agua y se extrae con CH_2Cl_2 , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice se eluye con 9:1 hexanos/acetato de etilo para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo (3.23 g, 74%).

B. *N-Ciclopropil-4-metil-3-(5-fenil-oxazol-2-ilamino)-benzamida*

25

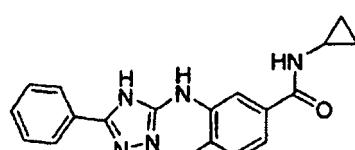
A una solución agitada del compuesto 6A (74 mg, 0.32 mmol) y 3B (58 mg, 0.36 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se agrega trifenilfosfino (94 mg, 0.36 mmol). La mezcla de reacción se agita temperatura ambiente durante la noche, luego se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice cargado en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ y se eluye con 1:1 hexano/acetato de etilo seguido por 1:2 hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (82 mg, 77%). (TTM2003.201.A105). HPLC, t_R , 3.19 min.(método de 4 minutos); MS, m/z 334.0 [M + H]⁺.

Ejemplo 7

Preparación de N-Ciclopropil-4-metil-3-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-benzamida

40

45



A. 3-(3-Benzoil-tioureido)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

La mezcla de tioisocianato 3B (500 mg, 2.63 mmol) y anilina 3A (429 mg, 2.63 mmol) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentra para dar el compuesto deseado 7A que se utiliza sin purificación adicional. HPLC, t_R , 2.78 min.(método de 6 minutos); MS, m/z 334.0 [M + H]⁺.

B. *N-Ciclopropil-4-metil-3-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-benzamida*

55

A la solución agitada del compuesto 7A (150 mg, 0.42 mmol) en DMF se agrega monohidrato de hidrazina (41 mL, 0.84 mmol) seguido por la adición de trietilamina (0.24 mL, 1.68 mmol) y cloruro de mercurio (II) (0.23 g, 0.84). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 hrs, luego se filtra a través de una almohadilla de Celita que se lava con EtOAc. Los orgánicos se concentran y el producto crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyente con 2:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ para dar el compuesto del título como un sólido blanco (66 mg, 47%). HPLC, t_R , 2.78 min.(método de 6 minutos); MS, m/z 334.0 [M + H]⁺.

65

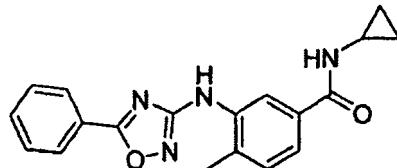
ES 2 332 135 T3

Ejemplo 8

Preparación de N-Ciclopropil-4-metil-3-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilamino)-benzamida

5

10



15

A la solución agitada del compuesto 7A (167 mg, 0.47 mmol) en DMF se agrega hidroxilamina (50% en H₂O, 62 mL, 0.94 mmol) seguido por la adición de trietilamina (0.26 mL, 1.88 mmol) y cloruro de mercurio (III) (0.25 g, 0.94 mmol).

20

Después de 3 hrs a temperatura ambiente, se agregan hidroxilamina adicional (50% en H₂O, 62 mL, 0.94 mmol) y cloruro de mercurio (III) (0.25 g, 0.94 mmol) y la reacción se agita durante la noche. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de Celita que se lava con EtOAc. Los orgánicos se concentran y el producto crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyente con 9:1 CH₂Cl₂/EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido blanco (83 mg, 52%). HPLC, t_R, 3.61 min. (método de 6 minutos); MS, m/z 335.9 [M + H]⁺.

25

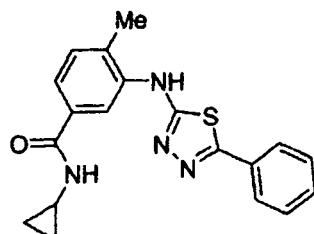
Ejemplo 9

N-Ciclopropil-4-metil-3-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-benzamida

30

35

40



45

A. *N-Ciclopropil-4-metil-3-([3-benzamido]-tioureido)-benzamida*

50

Se suspenden benzoilhidrazina (72 mg, 0.529 mmol) y el tioisocianato 3B (123 mg, 0.529 mmol) en EtOH (3 ml) y se agitan a 80°C durante 2.5 hr. Despues de enfriar bajo una temperatura ambiente, el precipitado resultante se filtra y se lava con etanol para proporcionar el compuesto deseado 9A *como un sólido blanco puro* (131 mg, 0.355 mmol, 67%). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 1.90 min; MS m/z 368.94 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.57 (m, 2 H), 0.67 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 7.28 (d, J = 7.7, 1 H), 7.66-7.48 (m, 5 H), 7.96 (d, J = 7.3, 2 H), 8.42 (d, J = 3.3, 1 H), 9.65 (s, 1 H), 9.70 (s, 1 H), 10.56 (s, 1 H) ppm.

B. *N-Ciclopropil-4-metil-3-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-benzamida*

55

El compuesto 9A (106 mg, 0.2877 mmol) se agrega puro se concentra ácido sulfúrico (1.5 ml) y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 50 min. La mezcla se agrega lentamente en agua helada (10 ml) y la suspensión resultante se agrega en una solución de amoniaco acuosa. El sólido resultante se filtra y se lava con agua para proporcionar un material crudo (64 mg). La purificación mediante cromatografía flash (SiO₂, MeOH 1 a 2% en CH₂Cl₂) proporciona el compuesto del título puro como un polvo blanco (32 mg, 0.091 mmol, 32%). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.44 min; MS m/z 351.02 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.57 (m, 2 H), 0.67 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.85 (m, 1 H), 7.32 (d, J = 7.8, 1 H), 7.50-7.53 (m, 4 H), 7.83 (m, 2 H), 8.21 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 3.5, 1 H), 9.73 (br s, 1 H) ppm.

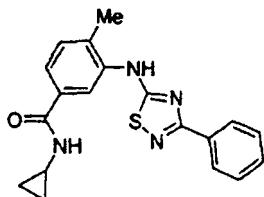
65

Ejemplo 10

N-Ciclopropil-4-metil-3-(3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamino)-benzamida

5

10



15

A. *N-Hidroxi-benzamidina*

Se mezcla benzonitrilo (1 ml, 9.79 mmol) con clorhidrato hidroxilamina (1.36 g, 1.96 mmol) y K_2CO_3 (2.71 g, 1.96 mmol) en etanol anhidro (15 ml). La solución se agita a 80°C durante 16 hr. Se agrega agua y la fase acuosa se extrae con EtOAc (3x), se seca sobre $MgSO_4$ y los volátiles se remueven *in vacuo* para dar un aceite viscoso (816 mg, 5.99 mmol, 62%). El compuesto 10A se utiliza para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 0.62 min; MS m/z 137.06 [M+H]⁺.

B. *N-Ciclopropil-4-metil-3-(3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamino)-benzamida*

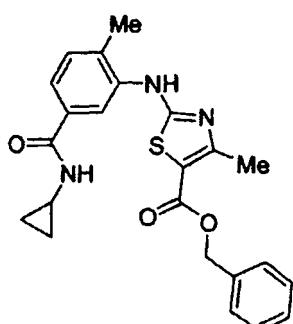
El compuesto 10A (68 mg, 0.499 mmol) y tioisocianato 3B (77 mg, 0.331 mmol) se disuelven en DMF anhidro (1 ml). La mezcla se calienta bajo irradiación por microondas a 200°C durante 10 min. Se agrega agua y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hr. El sólido beige se filtra y se lava con agua y hexanos para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 0.071 mmol, 14%). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.76 min; MS m/z 351.01 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.59 (m, 2 H), 0.68 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.88 (m, 1 H), 7.36 (d, J = 7.7, 1 H), 7.49-7.65 (m, 4 H), 8.15 (m, 2 H), 8.39 (d, J = 3.7, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 10.31 (s, 1 H) ppm.

Ejemplo 11

Bencilester de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

40

45



50

A una solución agitada de acetacetato bencílico (555 mg, 2.887 mmol) en $CHCl_3$ (5 ml) se agrega en forma de gotas bromo (147 ml, 2.869 mmol). Despues de agitación a temperatura ambiente durante 1 hr, los volátiles se remueven *in vacuo* para proporcionar un residuo aceitoso. Este residuo (200 mg, ca. 0.74 mmol) se mezcla con tiourea 3C (184 mg, 0.738 mmol) en etanol (1.5 ml) y la solución resultante se agita a 80°C durante 3 hr. El disolvente se remueve *in vacuo* y el material crudo se purifica por cromatografía flash (SiO_2 , MeOH 1 a 5% en CH_2Cl_2). La recristalización posterior en etanol proporciona el compuesto del título como un sólido beige (59 mg, 0.140 mmol, 19%). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.99 min; MS m/z 422.02 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.57 (m 2 H), 0.67 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.83 (m, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 7.35 (m, 6 H), 7.60 (d, J = 7.7, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 3.4, 1 H), 10.06 (s, 1 H) ppm.

65

ES 2 332 135 T3

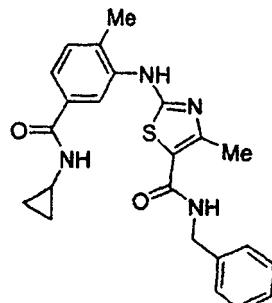
Ejemplo 12

Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

5

10

15



El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 10 partiendo de acetoacetobencilmida. La purificación mediante cromatografía flash (SiO_2 , MeOH 1 a 10% en CH_2Cl_2) proporciona un sólido marrón pálido (46% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_{R} 1.97 min; MS m/z 421.06 [M+H]⁺.

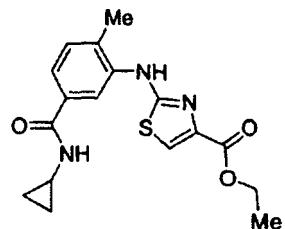
20

Ejemplo 13

Éster de etilo de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-carboxílico

25

30



35

Se mezclan tiourea 3C (124 mg, 0.497 mmol) y etilbromopiruvato (69 ml, 0.550 mmol) en etanol (1.5 ml) y se calienta a 80°C durante 45 min. Después de la remoción de los volátiles *in vacuo* el material crudo se purifica por cromatografía flash (SiO_2 , MeOH 1 a 4% en CH_2Cl_2) para proporcionar un polvo blanco (105 mg, 0.304 mmol, 61% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_{R} 2.25 min; MS m/z 345.97 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.55 (m, 2 H), 0.67 (m, 2 H), 1.28 (t, J = 7.0, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.83 (m, 1 H), 4.24 (q, J = 7.1, 2 H), 7.31 (d, J = 7.8, 1 H), 7.51 (d, J = 7.7, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 9.64 (s, 1 H) ppm.

40

45

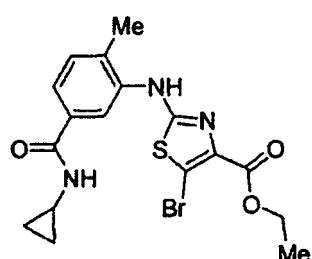
Ejemplo 14

Éster de etilo de ácido 5-Bromo-2-(5-ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-carboxílico

45

50

55



60

65

A una suspensión agitada del compuesto 13 (23.6 mg, 0.0683 mmol) en CHCl_3 (0.5 ml) se agrega en forma de gotas una solución de N-bromosuccinimida (13 mg, 0.0730 mmol) en CHCl_3 (0.5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min y los volátiles se remueven *in vacuo*. La trituración del material crudo en CH_2Cl_2 /EtOAc proporciona un sólido blancuzco que se filtra y se seca (18 mg, 0.042 mmol, 62% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_{R} 2.65 min; MS m/z 423.90, 425.88 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.56 (m, 2 H), 0.67 (m, 2 H), 1.29 (t, J = 7.1, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.83 (m, 1 H), 4.26 (q, J = 7.0, 2 H), 7.32 (d, J = 7.9, 1 H), 7.54 (d, J = 7.4, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 3.6, 1 H), 9.84 (s, 1 H) ppm.

ES 2 332 135 T3

Ejemplo 15

Éster de etilo de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-4-(4-nitro-fenil)-tiazol-5-carboxílico

5

10

15

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 10 partiendo de 4-nitrobenzoyl acetato de etilo. Después de 30 min de calentamiento el compuesto del título se precipita de la mezcla de reacción para dar un material sólido amarillo puro (67% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 3.03 min; MS m/z 467.02 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.56 (m, 2 H), 0.68 (m, 2 H), 1.16 (t, J = 7.0, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 4.14 (q, J = 6.7, 2H), 7.38 (d, J = 7.9, 1 H), 7.63 (d, J = 7.7, 1 H), 7.97 (d, J = 8.5 , 2 H), 8.17 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 8.4, 2 H), 8.42 (d, J = 3.3, 1 H), 10.29 (s, 1 H) ppm.

25 Ejemplo 16

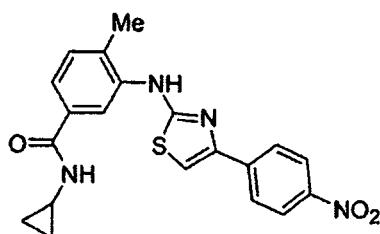
N-Ciclopropil-4-metil-3-[4-(4-nitro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-benzamida

30

35

40

45

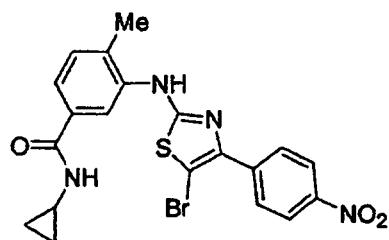


Ejemplo 17

50 *3-[5-Bromo-4-(4-nitro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida*

55

60



65 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 13. Después de una hora el compuesto se precipita de la mezcla de reacción en una forma pura como un sólido naranja (63% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 3.28 min; MS m/z 472.92, 474.88 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.57 (m, 2 H), 0.60 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.85 (m, 1 H), 7.32 (d, J = 7.9, 1 H), 7.51 (d, J = 7.6, 1 H), 8.19 (d, J = 8.8, 2 H), 8.32 (d, J = 8.7, 2 H), 8.39 (d, J = 3.7, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 9.78 (s, 1 H) ppm.

ES 2 332 135 T3

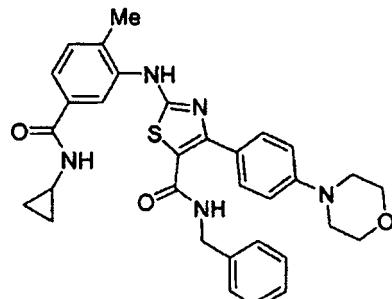
Ejemplo 18

Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-tiazol-5-carboxílico

5

10

15



A. *N-Bencil-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-3-oxo-propionamida*

20

Bajo atmósfera de nitrógeno, LDA (1.8M solución en heptano/THF/etilbenceno, 4.1 ml, 7.38 mmol) se agrega a través de jeringa en THF anhidro (10 ml). La mezcla se enfriá a -78°C y se agrega solución de THF (5 ml) de 4-morfolinoacetofenona (1.01 g, 4.92 mmol) en forma de gotas a través de la jeringa. La mezcla se le permite calentar hasta 0°C durante 30 min y luego se enfriá a -78°C. Se agrega bencilisocianato (0.30 ml, 2.43 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agita a -78°C durante 25 min y se le permite calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se apaga mediante una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y el compuesto se extrae con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secan sobre MgSO₄ y los volátiles se remueven in vacuo. La adición de CH₂Cl₂ al aceite resultante induce la formación de un sólido insoluble. El compuesto se filtra proporcionando el intermedio 18A como un sólido amarillo (202 mg, 0.597 mmol, 25% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.30 min; MS m/z 339.07 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3.32 (m, 4 H), 3.74 (m, 4 H), 3.85 (s, 2 H), 4.30 (d, J = 5.8, 2 H), 6.99 (d, J = 8.8, 2 H), 7.24-7.35 (m, 5 H), 7.86 (d, J = 8.7, 2 H), 8.60 (t, J = 5.4, 1 H) ppm.

25

30

B. *bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-tiazol-5-carboxílico*

35

40

45

50

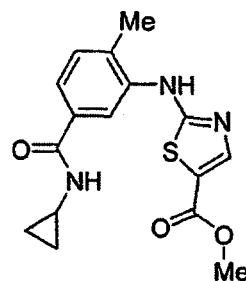
Ejemplo 19

Éster de metilo de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico

55

60

65



El compuesto se prepara de acuerdo con un procedimiento de la literatura (Tet. Lett., 42 (2001) 2101-2102). Se disuelve trans 3-metoxiacrilato de metilo (0.12 ml, 1.116 mmol) se disuelve en una mezcla de agua (1 ml) y 1,4-

ES 2 332 135 T3

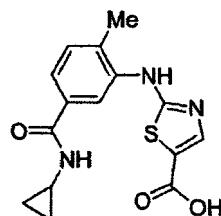
dioxano (1 ml) y se enfriá a -15°C. N-bromosuccinimida (145 mg, 1.23 mmol) se agrega y la solución se le permite calentar a temperatura ambiente bajo agitación durante 3 horas. Se agrega tiourea 3C (306 mg, 1.23 mmol) y la mezcla se agita a 80°C durante 30 min. El NH₄OH concentrado acuoso se agrega y el compuesto se extrae con CH₂Cl₂ (2x). Los extractos combinados se secan sobre MgSO₄ y el disolvente se remueve *in vacuo* para proporcionar un material crudo. La purificación mediante cromatografía flash (SiO₂, MeOH 1 a 4% en CH₂Cl₂) proporciona el compuesto esperado como un sólido blancuzco (223 mg, 0.673 mmol, 61%). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.11 min; MS m/z 331.95 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.57 (m, 2 H), 0.67 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.82 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 7.34 (d, J = 7.9, 1 H), 7.57 (d, J = 7.6, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 3.6, 1 H), 10.10 (br s, 1 H) ppm.

10

Ejemplo 20

Ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico

15



20

25

30 El compuesto 19 (99 mg, 0.299 mmol) se suspende en una mezcla de metanol (0.5 ml), THF (0.5 ml) y agua (0.5 ml) y se agita a 60°C durante 13 hr (90% conversión mediante HPLC). La reacción se completa al calentar a 80°C durante 3 hr. Los disolventes se remueven *in vacuo* y se agrega agua para disolver el residuo. El compuesto del título se precipita en una forma pura mediante la adición de una solución concentrada de HCl. La filtración y el secado proporciona un sólido marrón (58 mg, 61%) HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 1.63 min; MS m/z 318.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.56 (m, 2 H), 0.67 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 7.33 (d, J = 7.9, 1 H), 7.56 (d, J = 7.6, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 3.7, 1 H), 10.02 (br s, 1 H) ppm.

35

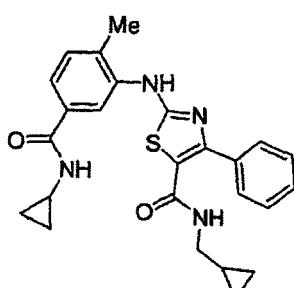
Ejemplo 21

Ciclopropilmetil-amida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamovl-2-metil-fenilamino)-4-fenil-tiazol-5-carboxílico

45

50

55



A. *N*-Ciclopropilmetil-3-oxo-3-fenil-propionamida

60 Se disuelven benzoilacetato de etilo (621 mg, 3.23 mmol) y ciclopropilmetilamina (0.34 ml, 3.92 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml). Se agrega ácido Para-toluenosulfónico (3 cristales, catalítico) y la mezcla se calienta bajo irradiación por microondas a 150°C durante 30 min. La mezcla cruda se vierte en una columna SiO₂ y se purifica por cromatografía flash (se eluye con EtOAc 10 a 35% en hexanos). El compuesto del título se aísla como un sólido amarillo (309 mg, 44%). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.04 min; MS m/z 218.0 [M+H]⁺.

65

ES 2 332 135 T3

B. 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-4-fenil-tiazol-5-carboxílico ciclopripilmetil-amida de ácido

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 10 partiendo del intermedio 21A. La purificación mediante cromatografía flash (SiO_2 , MeOH 1 a 3% en CH_2Cl_2) proporciona un sólido marrón pálido (33% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.62 min; MS m/z 446.57 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.12 (m, 2 H), 0.38 (m, 2 H), 0.56 (m, 2 H), 0.68 (m, 2 H), 0.91 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 2.99 (t, J = 6.2, 2 H), 7.32 (d, J = 7.8, 1 H), 7.39 (m, 3 H), 7.52 (d, J = 7.7, 1 H), 7.70 (d, J = 6.2, 2 H), 7.85 (br t, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 3.7, 1 H), 9.71 (s, 1 H) ppm.

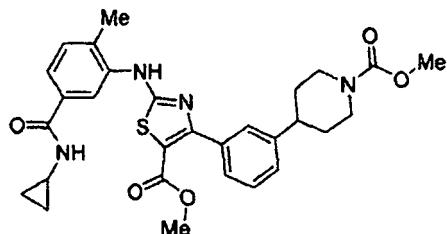
10

Ejemplo 22

Éster de metilo de ácido 4-{3-[2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-5-metoxicarbonil-tiazol-4-il]-fenil}-piperidina-1-carboxílico

15

20



25

A. éster de metilo de ácido 4-(3-Metoxicarbonil-fenil)-piperidina-1-carboxílico

30

A una solución agitada de clorhidrato de 4-(3-metoxicarbonilfenil) piperidina (871 mg, 3.406 mmol) en CH_2Cl_2 anhídrico (10 ml) se agrega trietilamina (1.04 ml, 7.48 mmol). La mezcla se enfriá bajo 0°C y se agrega metilcloroformato (0.32 ml, 4.141 mmol) en forma de gotas a través de la jeringa. La mezcla se le permite calentar a temperatura ambiente durante 3 hr. Después de agregar una solución de HCl al 0.2N, el compuesto se extrae con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y el disolvente se remueve mediante evaporación. La purificación mediante cromatografía flash (SiO_2 , EtOAc 20 a 30% en hexanos), proporciona el compuesto del título 21A como un aceite viscoso incoloro (874 mg, 3.151 mmol, 93%). HPLC (gradient de 4 minutos) t_R 2.83 min; MS m/z 278.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.52 (qd, J = 4.0, J = 12.5, 2 H), 1.77 (d, J = 12.3, 2 H), 2.82 (m, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.11 (m, 2 H), 7.46 (t, J = 7.5, 1 H), 7.56 (d, J = 7.6, 1 H), 7.81 (m, 2 H) ppm.

40

B. éster de metilo de ácido 4-[3-(2-Metoxicarbonil-acetil)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

45

Una solución de LDA (1.8M en heptano/THF/etilbenceno, 3.7 ml, 6.66 mmol) y THF (10 ml) se mezclan en un matraz seco bajo atmósfera de nitrógeno y se enfriá a -78°C. El acetato de metilo anhídrico (0.24 ml, 3.026 mmol) se agrega en forma de gotas a través de la jeringa y la mezcla se agita a -78°C durante 40 min. Una solución de éster 21A (836 mg, 3.014 mmol) en THF (5 ml) se agrega en forma de gotas y la mezcla se le permite calentar a temperatura ambiente durante 3 hr. La reacción se apaga con cloruro de amonio saturado, el compuesto se extrae con EtOAc (2x) y los extractos combinados se seca sobre MgSO_4 . Después de la remoción de los disolventes y la purificación mediante cromatografía flash (SiO_2 , EtOAc 10 a 35% en hexanos), el compuesto del título 21B se aísla como un aceite amarillo viscoso (255 mg, 0.798 mmol, 27%). HPLC (gradient de 4 minutos) t_R 2.59 min; MS m/z 319.92 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.52 (qd, J = 4.0, J = 12.5, 2 H), 1.77 (d, J = 12.1, 2 H), 2.79 (m, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 4.11 (m, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 7.48 (t, J = 7.6, 1 H), 7.57 (d, J = 7.5, 1 H), 7.81 (m, 2 H) ppm.

50

C. éster de metilo de ácido 4-{3-[2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-5-metoxicarboniltiazol-4-il]-fenil}-piperidina-1-carboxílico

55

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 10 partiendo del intermedio 22B. La purificación mediante cromatografía flash (SiO_2 , MeOH 1 a 3% en CH_2Cl_2) proporciona un sólido blancuzco (58%). HPLC (gradient de 4 minutos) t_R 2.85 min; MS m/z 549.14 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.56 (m, 2 H), 0.68 (m, 2 H), 1.54 (qd, J = 3.5, J = 12.2, 2 H), 1.80 (d, J = 12.2, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.86 (m, 4 H), 3.61 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 4.11 (m, 2 H), 7.31-7.37 (m, 3 H), 7.55-7.63 (m, 3 H), 8.25 (s, 1 H), 8.41 (d, J = 3.8, 1 H), 10.16 (s, 1 H) ppm.

65

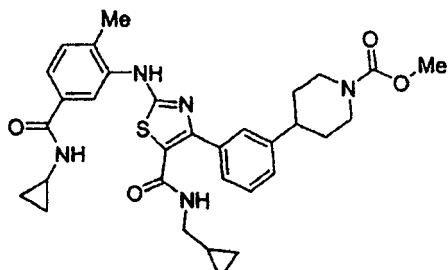
Ejemplo 23

Éster de metilo de ácido 4-{3-[2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-5-(ciclopropilmetilcarbamolio)-tiazol-4-il]-fenil}-piperidina-1-carboxílico

5

10

15



A. éster de metilo de ácido 4-{3-[2-(Ciclopropilmetil-carbamolio)-acetil]-fenil}-piperidina-1-carboxílico

20

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento utilizado por el ejemplo 20 partiendo del intermedio 22B. La purificación mediante cromatografía flash (SiO_2 , EtOAc 20 a 60% an hexanos) proporciona un sólido espumoso (36% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.38 min; MS m/z 359.10 [M+H]⁺.

25

B. éster de metilo de ácido 4-{3-[2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-5-(ciclopropilmetilcarbamolio)-tiazol-4-il]-fenil}-piperidina-1-carboxílico

30

35

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento utilizado por ejemplo 10 partiendo del intermedio 22A. La purificación mediante cromatografía flash (SiO_2 , MeOH 1 a 4% en CH_2Cl_2) proporciona un sólido blancuzco (41% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.74 min; MS m/z 588.09 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.13 (m, 2 H), 0.37 EP 1 635 824 B1 54 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 (m, 2 H), 0.56 (m, 2 H), 0.68 (m, 2 H), 0.80 (m, 1 H), 1.53 (qd, J = 3.2, J = 12.0, 2 H), 1.80 (d, J = 11.9, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.85 (m, 4 H), 2.99 (t, J = 6.0, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 4.10 (m, 2 H), 7.25-7.36 (m, 3 H), 7.51-7.60 (m, 3 H), 7.89 (br t, 1 H), 8.40 (s, 2 H), 9.70 (s, 1 H) ppm.

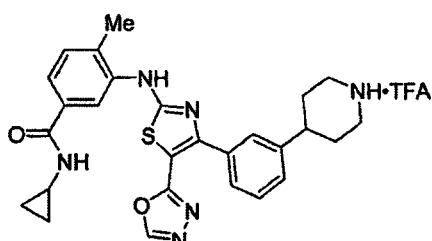
40

Ejemplo 24

45

50

Trifluoroacetato de 4-{3-[2-(5-ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-tiazol-4-il]-fenil}-piperidinio



A. éster de metilo de ácido 4-{3-[2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-tiazol-4-il]-fenil}-piperidina-1-carboxílico

55

60

65

El compuesto 22C (98 mg, 0.179 mmol) se disuelve en metanol (1 ml), hidrato de hidrazina (1 ml) y DMF (4 gotas). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 8 hr. Los volátiles se remueven *in vacuo*. El sólido amarillo resultante se suspende en ortoformato trimetilo (2 ml) y se calienta bajo irradiación por microondas a 120°C durante 30 min. Después de la remoción de los volátiles, el residuo se disuelve en una mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y ácido acético (0.1 ml) y se calienta utilizando irradiación por microondas a 160°C durante 30 min. Después de la remoción de los volátiles *in vacuo*, el compuesto del título 24A se purifica por cromatografía flash (SiO_2 MeOH 1 a 4% en CH_2Cl_2) para proporcionar un sólido beige (83 mg, 0.149 mmol, 83% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.58 min; MS m/z 559.12 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.57 (m, 2 H), 0.68 (m, 2 H), 1.53 (qd, J = 3.4, J = 12.3, 2 H), 1.80 (d, J = 12.2, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.84 (m, 4 H), 3.60 (s, 3 H), 4.09 (m, 2 H), 7.37 (m, 3 H), 7.56 (m, 3 H), 8.37 (s, 1 H), 8.41 (d, J = 3.7, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 10.14 (s, 1 H) ppm.

ES 2 332 135 T3

B. trifluoroacetato de 4-[3-[2-(5-ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-tiazol-4-il]-fenil]-piperidinio

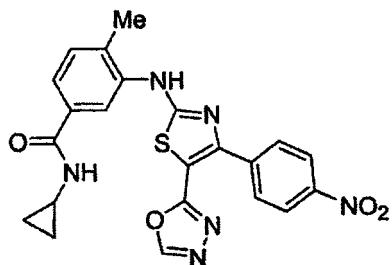
- Bajo atmósfera de nitrógeno, el compuesto 24A (57 mg, 0.102 mmol) se disuelve en 33% de solución HBr en 5 AcOH (0.5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 6 hr. La reacción se apaga a 0°C con NaHCO₃ saturado y el sólido resultante se extrae mediante CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ y los volátiles se remueven *in vacuo* para dar un material crudo. La purificación por HPLC preparativo proporciona el compuesto del título sal de TFA como un sólido vidrioso (3.8 mg, 0.0062 mmol, 6% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 1.86 min; MS m/z 501.24 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 25

N-Ciclopropil-4-metil-3-[4-(4-nitro-fenil)-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-tiazol-2-ilamino]-benzamida

15



20

25

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 24A partiendo de el compuesto 15. La purificación mediante cromatografía flash (SiO₂, MeOH 1 a 2% en CH₂Cl₂) proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo (15% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.57 min; MS m/z 463.0 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.57 (m, 2 H), 0.69 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 7.37 (d, J = 7.9, 1 H), 7.60 (d, J = 8.1, 1 H), 8.02 (d, J = 8.6, 2 H), 8.29 (m, 3 H), 8.42 (d, J = 3.7, 1 H), 9.17 (s, 1 H) ppm.

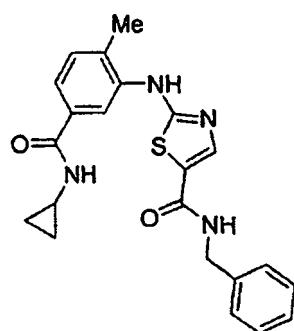
35 Ejemplo 26

Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico

40

45

50



El compuesto 20 (45 mg, 0.142 mmol) y bencilamina (16 ml, 0.146 mmol) se disuelven en DMF anhidro (1 ml). A la solución agitada se agregan HOBT-H₂O (26 mg, 0.170 mmol) y EDCI (33 mg, 0.172 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1.5 hr. La mezcla se vierte en una columna SiO₂ y el compuesto se eluye con 1 a 6% MeOH en CH₂Cl₂. Las fases CH₂Cl₂ combinadas se lavan con agua y se secan sobre MgSO₄. La evaporación de los disolventes proporciona el compuesto del título como un sólido blancuzco (19 mg, 0.047 mmol, 33% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.28 min; MS m/z 407.10 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.56 (m, 2 H), 0.67 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.83 (m, 1 H), 4.40 (d, J = 5.6, 2 H), 7.25-7.37 (m, 6 H), 7.53 (d, J = 7.7, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 3.4, 1 H), 8.84 (br t, 1 H), 9.76 (s, 1 H) ppm.

65

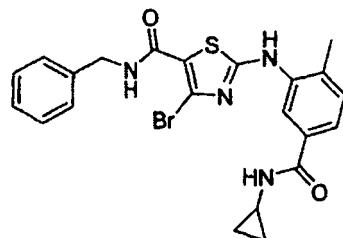
Ejemplo 27

Preparación de bencilamida de ácido 4-Bromo-2-(5-ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico

5

10

15



A. 2,4-Dibromo-tiazol

Una solución agitada de 2,4-tiazolidinediona (5 g, 42.7 mmol) en oxibromo fosforoso (25 g, 87.2 mmol) se calienta a 110°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, 250 g de hielo molido se agrega (PRECAUCIÓN). El precipitado que se forma se filtra y se disuelve en una mezcla de acetona/cloruro de metileno/MeOH. La fase acuosa restante se extrae con éter y cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinan se secan sobre MgSO₄ y los volátiles se remueve *in vacuo*. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (EtOAc 20% a 100% en hexanos) para proporcionar 2,4-dibromo-tiazol 26A como un sólido amarillo (5.36 g, 55% de rendimiento).

B. bencilamida de ácido 2,4-Dibromo-tiazol-5-carboxílico

A una solución agitada de 2,4-dibromo-tiazol (4.95 g, 20.4 mmol) en THF a -78°C se agrega LDA (1.8M en THF/hexanos, 13.6 ml, 24.5 mmol) lentamente. La reacción luego se agita a -78°C durante 30 min., cuando se agrega bencilisocianato (3.8 ml, 30.6 mmol) lentamente. La mezcla luego se agita a -78°C durante 30 min. antes que se caliente lentamente hasta TA. Luego se agrega agua cuidadosamente para apagar la reacción. La mezcla se extrae con EtOAc y los extractos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% EtOAc/hexanos) para dar bencilamida de ácido 2,4-dibromo-tiazol-5-carboxílico 26B como un sólido blanco (5.05 g, 13.43 mmol, 66%).

C. bencilamida de ácido 4-Bromo-2-(5-ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico

A una mezcla de bencilamida de ácido 2,4-dibromo-tiazol-5-carboxílico 27B (3.86 g, 10.3 mmol), y 3-amino-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 3A (7.81 g, 41.1mmol) en DMSO (10 ml, grado anhídrico) se agrega diisopropiletilamina (1.79 ml, 10.3 mmol) y la solución se desoxigena y luego se calienta a 110°C bajo nitrógeno durante 20 horas. La mezcla se enfriá a TA, se disuelve en cloruro de metileno, y se lava con agua. La capa acuosa se extrae dos veces con cloruro de metileno, y los orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El producto crudo se tritura con EtOAc y se filtra para dar el compuesto del título 21C como un sólido blancuzco (2.93 g, 6.04 mmol, 59%).

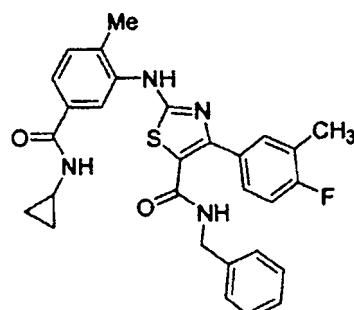
Ejemplo 28

Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-tiazol-5-carboxílico

55

60

65



Un matraz de reacción para microondas se carga con bencilamida de ácido 4-bromo-2-(5-ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico (10 mg, 0.02 mmol, 1.0 eq), ácido 3-metil-4-fluorofenilborónico (32 mg, 0.21

ES 2 332 135 T3

mmol, 10 eq), tetrakistrifenilfosfino paladio (5 mg, 0.004 mmol, 0.2 eq), 200 mL de dioxano, y 200 mL de K_2CO_3 acuoso saturado. La mezcla se calienta con agitación en el microondas a 120°C durante 10 minutos. Las capas se separan y la capa de dioxano se concentra y se purifica por HPLC preparativo. Las fracciones que contienen el producto se concentran para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7.5 mg, 71%). HPLC (gradiante de 4 5 minutos) t_R 2.61 min; MS m/z 515.24 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 0.53 (m, 2 H), 0.66 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.82 (m, 1 H), 4.29 (d, J = 4.3, 2 H), 7.05 (t, J = 8.9, 1 H), 7.20-7.30 (m, 6 H), 7.44-7.51 (m, 3 H), 8.30-8.36 (m, 3 H), 9.72 (s, 1 H) ppm.

Se preparan análogos adicionales mediante este método utilizando el ácido borónico sustituido apropiadamente y 10 se analizan por HPLC y MS.

TABLA 1

15

20

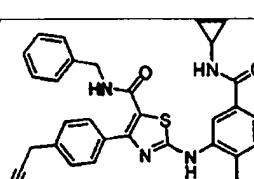
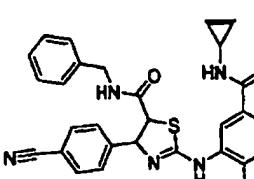
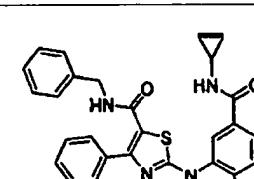
25

30

35

40

45

Ejem plo	Estructura	Nombre	MW	m/z	T _r
28-2		bencilamida de ácido 4-(4-Cianometilfenil)-2-(5-ciclopropilcarbamoiilo-2-metilfenilamino)-tiazol-5-carboxílico	521.643	522.1	2.72
28-3		bencilamida de ácido 4-(4-Ciano-fenil)-2-(5-ciclopropilcarbamoiilo-2-metilfenilamino)-4,5-dihidrotiazol-5-carboxílico	509.632	508.06	2.75
28-4		bencilamida de ácido 4-(2-Cloro-fenil)-2-(5-ciclopropilcarbamoiilo-2-metilfenilamino)-tiazol-5-carboxílico	517.051	517.06	2.91

50

55

60

65

ES 2 332 135 T3

28-5		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-4-(3-hidroximetilfenil)-tiazol-5-carboxílico	512.632	512.99	2.39
28-6		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-4-m-toliltiazol-5-carboxílico	496.633	497.14	2.97
28-7		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-4-(3-fluorofenil)tiazol-5-carboxílico	500.596	501.08	2.87
28-8		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-4-p-toliltiazol-5-carboxílico	496.633	497.1	2.95
28-9		bencilamida de ácido 4-(3-Ciano-fenil)-2-(5-ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)tiazol-5-carboxílico	507.616	508.05	2.74
28-10		bencilamida de ácido 4-(5-Acetyl-tiofen-2-il)-2-(5-ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-tiazol-5-carboxílico	530.669	530.99	2.77
28-11		bencilamida de ácido 4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(5-ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-tiazol-5-carboxílico	526.615	527.1	2.75
28-12		bencilamida de ácido 4-(5-Ciano-tiofen-2-il)-2-(5-ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-tiazol-5-carboxílico	513.642	513.95	2.98

ES 2 332 135 T3

28-13		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico	512.632	513.14	2.76
28-14		éster de etilo de ácido 4-[5-Bencilcarbamolio-2-(5-ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)tiazol-4-il]benzoico	554.669	555.13	2.97
28-15		éster de metilo de ácido 3-[5-Bencilcarbamolio-2-(5-ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)tiazol-4-il]-benzoico	540.642	541.06	2.76
28-16		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-4-(4-fluorofenil)-tiazol-5-carboxílico	500.596	501.1	2.87
28-17		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico	512.632	512.12	2.69
28-18		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico	512.632	513.13	2.84
28-19		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-4-(2-trifluorometilfenil)-tiazol-5-carboxílico	550.603	551.1	2.92

ES 2 332 135 T3

28- 20		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-4-(4-hidroximetil-fenil)-tiazol-5-carboxílico	512.632	513.12	2.32
28- 21		bencilamida de ácido 4-(3-Carbamoilofenil)-2-(5-ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-tiazol-5-carboxílico	525.631	526.0	2.22
28- 22		bencilamida de ácido 4-(4-Carbamoilofenil)-2-(5-ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-tiazol-5-carboxílico	525.631	256.1	2.17
28- 23		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-5-carboxílico	540.642	541.1	2.73
28- 24		bencilamida de ácido 4-(3-Aminometilfenil)-2-(5-ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-tiazol-5-carboxílico	511.648	512.1	1.93
28- 25		ácido 3-[5-Bencilcarbamolio-2-(5-ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)-tiazol-4-il]-benzoico	526.615	527	2.41
28- 26		ácido 4-[5-Bencilcarbamolio-2-(5-ciclopropilcarbamolio-2-metilfenilamino)tiazol-4-il]-benzoico	526.615	257.32	1.53

ES 2 332 135 T3

28- 27		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoi-2-metilfenilamino)-4-otoliltiazol-5-carboxílico	496.633	497.22	2.41
28- 28		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoi-2-metilfenilamino)-4-(2,4-difluoro-fenil)-tiazol-5-carboxílico	518.586	519.19	2.33
28- 29		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoi-2-metilfenilamino)-4-(4-metanosulfonilfenil)-tiazol-5-carboxílico	560.695	561.1	2.24
28- 30		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoi-2-metilfenilamino)-4-[4-(morpholine-4-carbonil)fenil]-tiazol-5-carboxílico	595.722	596.2	2.13
28- 31		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoi-2-metilfenilamino)-4-(4-etoxy-3-fluorofenil)-tiazol-5-carboxílico	544.649	545.21	2.63
28- 32		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoi-2-metilfenilamino)-4-(3-ciclopropilcarbamoi-1-fenil)-tiazol-5-carboxílico	565.696	477.12	2.19
28- 33		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoi-2-metilfenilamino)-4-(3-etoxyfenil)-tiazol-5-carboxílico	526.659	527.1	2.6

ES 2 332 135 T3

28-34		bencilmida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoi-2-metilfenilamino)-4-(4-ethylsulfanylfenil)-tiazol-5-carboxílico	542.724	543.2	2.73
28-35		bencilmida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoi-2-metilfenilamino)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-tiazol-5-carboxílico	530.622	531.17	2.46
28-36		bencilmida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoi-2-metilfenilamino)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-tiazol-5-carboxílico	514.623	515.24	2.61
28-37		bencilmida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoi-2-metilfenilamino)-4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-5-carboxílico	518.586	519.08	2.52
28-38		bencilmida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoi-2-metilfenilamino)-4-(2-fluorofenil)-tiazol-5-carboxílico	500.596	501.14	2.39
28-39		bencilmida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoi-2-metilfenilamino)-4-(4-ethoxifenil)-tiazol-5-carboxílico	526.659	527.27	2.57
28-40		bencilmida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoi-2-metilfenilamino)-4-(1H-indol-5-il)-tiazol-5-carboxílico	521.643	522.24	2.32
28-41		bencilmida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoi-2-metilfenilamino)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-tiazol-5-carboxílico	526.659	527.2	2.59

ES 2 332 135 T3

28-42		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamilo-2-metilfenilamino)-4-(4-ethylcarbamilofenil)-tiazol-5-carboxílico	553.685	554.1	2.11
28-43		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamilo-2-metilfenilamino)-4-(4-hidroxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico	498.605	499.1	2.16
28-44		bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamilo-2-metilfenilamino)-4-(4-propoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico	540.686	541.2	2.75
28-45		bencilamida de ácido 4-[3-(3-Aminopropoxi)-fenil]-2-(5-ciclopropilcarbamilo-2-metilfenilamino)-tiazol-5-carboxílico	555.701	361.22	1.61
28-46		Bencilamida de ácido 4-[3-(2-amino-etoxy)-fenil]-2-(5-ciclopropilcarbamilo-2-metilfenilamino)-tiazol-5-carboxílico	541.674	542.16	1.63
28-47		Bencilamida de ácido 2-(5-ciclopropilcarbamilo-2-metilfenilamino)-4-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)-fenil]-tiazol-5-carboxílico	611.765	612.2	2.32

55

60

65

ES 2 332 135 T3

Ejemplo 29

Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-4-(3-metanosulfonilaminofenil)-tiazol-5-carboxílico

5

10

15

20

25

El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 28 a partir del compuesto 27 y ácido 3-(metanosulfonilamino)fenil borónico. La purificación mediante cromatografía flash en SiO_2 (MeOH 1 a 5% en CH_2Cl_2) proporciona el compuesto del título como un sólido blancuzco (81% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.55 min; MS m/z 576.1 [$M+H$]⁺; ¹H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.55 (m, 2 H), 0.68 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.83 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 4.32 (d, J = 5.5, 2 H), 7.15-7.35 (m, 9 H), 7.54 (m, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 8.40 (m, 2 H), 9.81 (s, 2 H) ppm.

30

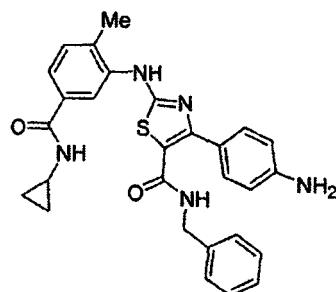
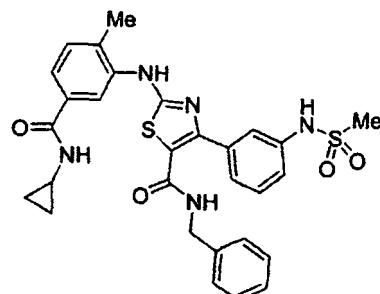
Ejemplo 30

Bencilamida de ácido 4-(4-Amino-fenil)-2-(5-ciclopropilcarbamolio-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico

35

40

45



50

55

El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 28 a partir del compuesto 27 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. La purificación mediante cromatografía flash (SiO_2 , MeOH 1 a 4% en CH_2Cl_2) proporciona el compuesto del título como un sólido marrón (83% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.10 min; MS m/z 498.13 [$M+H$]⁺; ¹H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.56 (m, 2 H), 0.68 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 4.32 (d, J = 5.7, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 6.50 (d, J = 8.3, 2 H), 7.20-7.36 (m, 8 H), 7.50 (d, J = 7.5, 1 H), 8.04 (br t, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 3.7, 1 H), 9.62 (s, 1 H) ppm..

60

65

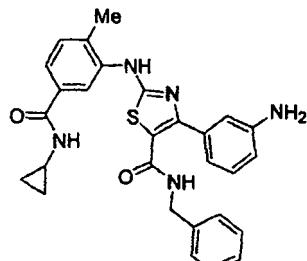
ES 2 332 135 T3

Ejemplo 31

Bencilamida de ácido 4-(3-Amino-fenil)-2-(5-ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico

5

10



15

20 El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 28 a partir del compuesto 27 y clorhidrato de ácido 3-aminofenilborónico. La cromatografía flash (SiO_2 , MeOH 1 a 6% en CH_2Cl_2) proporciona el compuesto del título como un sólido blancuzco (59% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_{R} 2.08 min; MS m/z 498.10 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.56 (m, 2 H), 0.62 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.73 (m, 1 H), 4.31 (d, J = 5.5, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 6.56 (d, J = 7.6, 1 H), 6.72 (d, J = 7.4, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.98 (t, J = 7.7, 1 H), 7.18-7.33 (m, 6 H), 7.53 (d, J = 7.6, 1 H), 7.89 (br t, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 3.5, 1 H), 9.71 (s, 1 H) ppm.

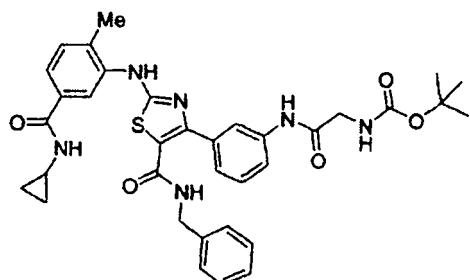
25

Ejemplo 32

30 *terc-butil éster de ácido ({3-[5-Bencilcarbamilo-2-(5-ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-il]-fenilcarbamilo}-metil)-carbámico*

35

40



45

50 A una solución agitada del compuesto 31 (29 mg, 0.058 mmol) en DMF anhidro (0.5 ml) se agrega N-Boc glicina (10 mg, 0.057 mmol), EDCI (13 mg, 0.069 mmol), HOEt-H₂O (11 mg, 0.072 mmol) y DMAP (1 cristal, catalítico). La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 7 hr. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla cruda se vierte en una columna SiO_2 y se eluye con MeOH 1 a 5% en CH_2Cl_2 . El compuesto se disuelve en CH_2Cl_2 y se filtra a través de una almohadilla de Celita para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (16 mg, 0.0244 mmol, 42%). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_{R} 2.78 min; MS m/z 654.88 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.56 (m, 2 H), 0.67 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 2.31 (s, 3 H), 2.83 (m, 1 H), 3.72 (d, J = 5.8, 2 H), 4.30 (d, J = 5.5, 2 H), 7.07 (t, J = 5.8 1 H), 7.18-7.35 (m, 8 H), 7.55 (m, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 8.22 (m, 2 H), 8.39 (d, J = 3.7, 1 H), 9.80 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H) ppm.

55

60

65

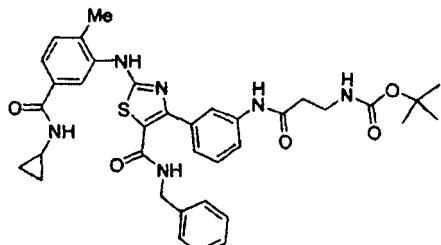
ES 2 332 135 T3

Ejemplo 33

terc-butil éster de ácido (2-{3-[5-Bencilcarbamilo-2-(5-ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-il]-fenilcarbamilo}-etyl)-carbámico

5

10



15

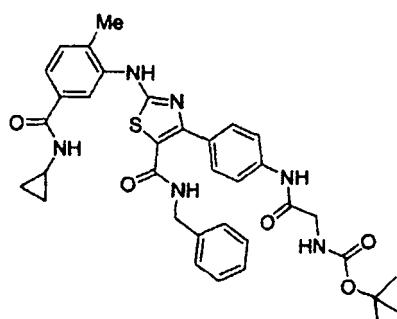
20 Preparado de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 32 partiendo de N-Boc β -alanina. La cromatografía flash (SiO_2 , MeOH 1 a 6% en CH_2Cl_2) proporciona el compuesto del título como un sólido blancuzco (49% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.81 min; MS m/z 668.71 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ una señal sobrelapada por las señales de los disolventes 0.55 (m, 2 H), 0.67 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H), 2.32 (s, 3 H), 2.83 (m, 1 H), 3.22 (m, 2 H), 4.31 (d, J = 5.5, 2 H), 6.89 (br t, 1 H), 7.18-7.35 (m, 8 H), 7.55 (d, J = 7.7, 1 H), 7.61 (br s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 8.39 (d, J = 3.6, 1 H), 9.78 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H) ppm.

25

Ejemplo 34

30 *terc-butil éster de ácido ({4-[5-Bencilcarbamilo-2-(5-ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-il]-fenilcarbamilo}-metil)-carbámico*

35



40

45

50

55

60

65

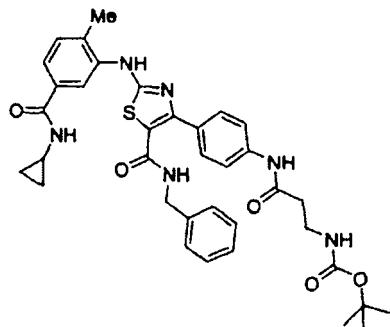
Preparado de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 32 partiendo de el compuesto 30. La cromatografía flash (SiO_2 , MeOH 1 a 6% en CH_2Cl_2) proporciona el compuesto del título como un sólido vidrioso (72% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.49 min; MS m/z 655.01 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 0.55 (m, 2 H), 0.67 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 2.30 (s, 3 H), 2.83 (m, 1 H), 3.72 (d, J = 5.8, 2 H), 4.31 (d, J = 5.7, 2 H), 7.06 (br t, 1 H), 7.22 (d, J = 7.5, 2 H), 7.30 (d, J = 7.8, 2 H), 7.50-7.58 (m, 5 H), 8.33-8.38 (m, 3 H), 9.72 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H) ppm.

ES 2 332 135 T3

Ejemplo 35

terc-butil éster de ácido (2-{4-[5-Bencilcarbamilo-2-(5-ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-il]-fenilcarbamilo}-etil)-carbámico

5



Preparado de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 33 partiendo de el compuesto 30. La purificación mediante cromatografía flash (SiO_2 , MeOH 1 a 6% en CH_2Cl_2) proporciona el compuesto del título como un sólido blancuzco (64% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_{R} 2.51 min; MS m/z 668.89 [$\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ una señal sobrelapada por las señales de los disolventes 0.55 (m, 2 H), 0.67 (m, 2 H), 1.36 (s, 9 H), 2.30 (s, 3 H), 2.83 (m, 1 H), 3.20 (m, 2 H), 4.30 (d, $J = 5.8$, 2 H), 6.90 (br t, 1 H), 7.23 (m, 3 H), 7.31 (m, 3 H), 7.50 (d, $J = 7.1$, 1 H), 7.56 (s, 3 H), 8.32-8.37 (m, 3 H), 9.69 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H) ppm.

30

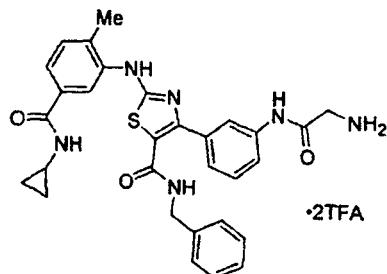
Ejemplo 36

Ditrifluoroacetato bencilmida de ácido 4-[3-(2-Amino-acetilamino)-fenil]-2-(5-ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico

35

40

45



50

55

A una solución agitada del compuesto 32 (14 mg, 0.0214 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agrega ácido trifluoroacético (0.3 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se remueven *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título sal ditrifluoroacetamida como un material vidrioso blancuzco (17 mg, 0.0217 mmol, 100%). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_{R} 1.97 min; MS m/z 555.05 [$\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.57 (m, 2 H), 0.67 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.83 (m, 1 H), 3.78 (d, $J = 5.3$, 2 H), 4.32 (d, $J = 5.4$, 2 H), 7.19-7.35 (m, 9 H), 7.55 (d, $J = 7.7$, 1 H), 7.63 (d, $J = 7.1$, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 8.08 (br s, 3 H), 8.23 (s, 1 H), 8.40 (br s, 2 H), 9.78 (s, 1 H), 10.45 (s, 1 H) ppm.

60

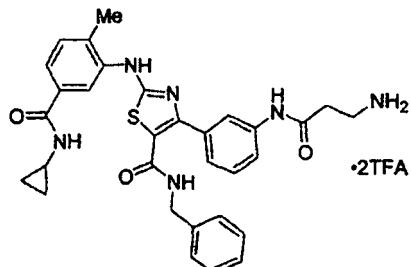
65

ES 2 332 135 T3

Ejemplo 37

Ditrifluoroacetato bencilamida de ácido 4-[3-(3-Amino-propionilamino)-fenil]-2-(5-ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico

5

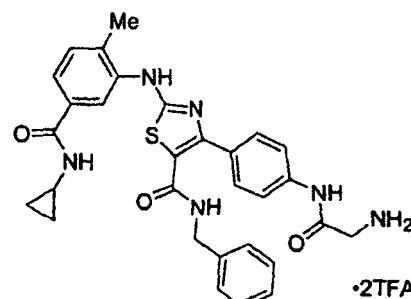


20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 36 partiendo de el compuesto 33 como un material vidrioso incoloro (100%). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 1.94 min; MS m/z 569.10 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ algunas señales se sobreapan por las señales de los disolventes 0.55 (m, 2 H), 0.67 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.82 (m, 1 H), 3.09 (m, 2 H), 4.32 (d, J = 5.5, 2 H), 7.19-7.35 (m, 9 H), 7.54 (d, J = 7.8, 1 H), 7.63 (d, J = 6.8, 1 H), 7.72 (br s, 3 H), 7.87 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.28 (t, J = 5.7, 1 H), 8.39 (d, J = 3.8, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 25 10.20 (s, 1 H) ppm.

Ejemplo 38

30 *Ditrifluoroacetato bencilamida de ácido 4-[4-(2-Amino-acetilamino)-fenil]-2-(5-ciclopropilcarbamilo-2-metil-feni-lamino)-tiazol-5-carboxílico*

35



40

45

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 36 partiendo de el compuesto 34 como un sólido blancuzco (100% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 1.90 min; MS m/z 555.20 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 0.55 (m, 2 H), 0.68 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.83 (m, 1 H), 3.79 (d, J = 5.6, 2 H), 4.32 (d, J = 5.8, 2 H), 7.24 (d, J = 7.5, 2 H), 7.30 (d, J = 5.4, 2 H), 7.50 (d, J = 7.4, 1 H), 7.54 (d, J = 8.5, 2 H), 7.62 (d, J = 8.5, 2 H), 8.08 (br s, 3 H), 8.38 (d, J = 3.9, 2 H), 8.45 (d, J = 5.9, 1 H), 9.69 (s, 1 H), 10.48 (s, 1 H) ppm.

55

60

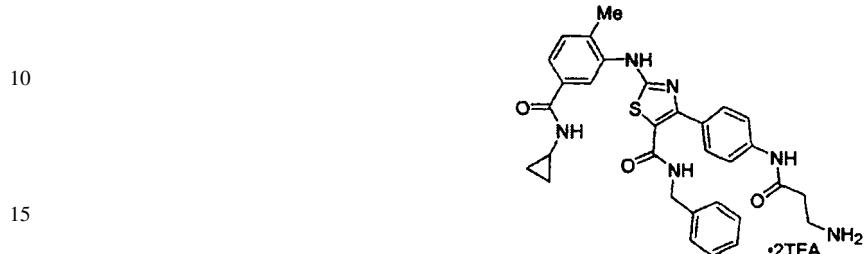
65

ES 2 332 135 T3

Ejemplo 39

Ditrifluoroacetato 2-{4-[5-bencilcarbamilo-2-(5-ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-il]-fenilcarbamilo}-etilamonio

5

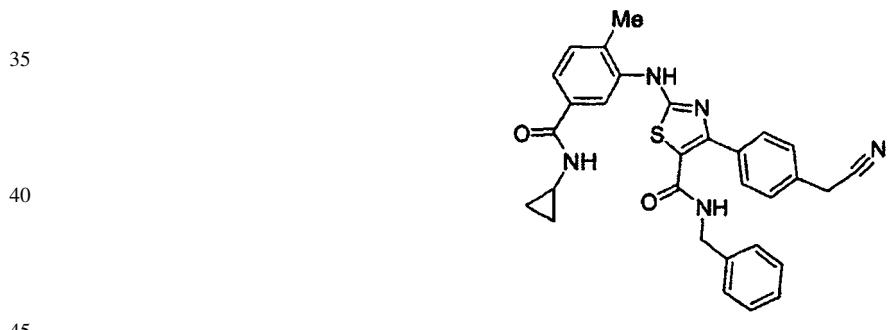


20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 36 partiendo de el compuesto 35 como un sólido blancuzco (100% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 1.89 min; MS m/z 569.13 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 0.55 (m, 2 H), 0.68 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 4.51 (t, J = 6.5, 2 H), 2.83 (m, 1 H), 3.09 (q, J = 6.0, 2 H), 4.32 (d, J = 5.7, 2 H), 7.23 (d, J = 7.5, 2 H), 7.30 (d, J = 5.9, 2 H), 7.50 (d, J = 7.6, 1 H), 7.56 (d, J = 8.7, 2 H), 7.60 (d, J = 8.6, 2 H), 7.70 (br s, 3 H), 8.37-8.43 (m, 3 H), 9.68 (s, 1 H), 10.23 (s, 1 H) ppm.

25

Ejemplo 40

30 *Bencilmida de ácido 4-(4-Cianometil-fenil)-2-(5-ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico*



55 El compuesto del título se prepara mediante el método del Ejemplo 28 a partir del compuesto 27 y ácido 4-cianometilfenilborónico. La purificación mediante cromatografía flash (SiO₂, MeOH 1 a 3% en CH₂Cl₂) proporciona el compuesto deseado 40 como un sólido blancuzco (73% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.66 min; MS m/z 522.10 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.56 (m, 2 H), 0.68 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.85 (m, 1 H), 4.08 (s, 2 H), 4.32 (d, J = 5.5, 2 H), 7.22-7.33 (m, 8 H), 7.53 (d, J = 7.7, 1 H), 7.64 (d, J = 7.8, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 3.4, 1 H), 8.48 (br t, 1 H), 9.77 (s, 1 H) ppm.

55

60

65

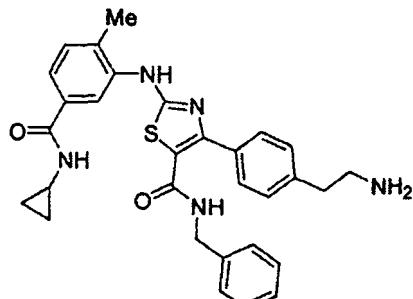
Ejemplo 41

Bencilamida de ácido 4-[4-(2-Amino-etil)-fenil]-2-(5-ciclopropilcarbamilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico

5

10

15



Preparado utilizando la química descrita en J. Med. Chem., 2003, 46, 345-348. A una suspensión agitada del compuesto 40 (45 mg, 0.0862 mmol) en MeOH (1.5 ml) se agrega hexahidrato de cloruro de cobalto (0.172 mmol). Luego de la adición de NaBH₄ (33 mg, 0.872 mmol) la solución se torna negra instantáneamente. Despues de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, se agrega 1N HCl (5 ml) y la mezcla se filtra a través de una almohadilla de Celita. La solución se alcaliniza al agregar NH₄OH concentrado y el compuesto se extrae con CH₂Cl₂ (3x). Despues del secado de los extractos sobre MgSO₄ y la remoción de los disolventes, el producto crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice se eluye con 1 a 10% MeOH en CH₂Cl₂ para remover las impurezas, luego 10:1:89 MeOH/NET₃/CH₂Cl₂ para eluir el compuesto del título como un sólido blancuzco (34% de rendimiento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 1.93; MS m/z 526.13 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.56 (m 2 H), 0.68 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.76 (m, 2 H), 2.89 (m, 3 H), 4.32 (d, J = 5.6, 2 H), 7.16-7.33 (m, 9 H), 7.50-7.58 (m, 3 H), 8.39 (m, 3H) ppm.

30

Ejemplo 42

La capacidad de los compuestos proporcionados aquí para inhibir la síntesis o la actividad de las citoquinas se puede demostrar utilizando los siguientes ensayos *in vitro*.

35

Generación de quinasas p38

Se cloran los cADN de p38 α y β humanos por PCR. Los cADN α y β se sublonan en el plásmido DEST2 (Gateway, InVitrogen). Se expresa la proteína de fusión His6-p38 en *E. coli* y se purifica de los lisatos bacterianos mediante cromatografía de afinidad utilizando Ni+2-NTA-agarosa. Se activa la proteína His6-p38 al incubar con MKK6 constitutivamente activo. Se separa el p38 activo del MKK6 mediante cromatografía de afinidad. Se genera el MKK6 constitutivamente activo en una forma similar a Raingeaud *et al.* (Mol. Cell. Biol., 1247-1255 (1996)).

45

Producción de TNF-α mediante los PBMC que estimulan LPS

Se obtiene sangre completa humana heparinizada de voluntarios saludables. Se purifican células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre completa humana mediante centrifugación del gradiente de densidad Accupaque y se resuspenden en una concentración de 5 x 10⁶/ml en medio de ensayo (medio RPMI que contiene 10% de suero bovino fetal). Se incuba 175 uL de la suspensión celular con 10 uL del compuesto de prueba (en 4% DMSO) en placas de cultivo de tejido de 96 pozos durante 30 minutos a TA. Luego se agrega 5 uL de LPS (13.33 ug/ml de solución madre) a la suspensión celular y la placa se incuba durante 18 horas a 37°C en una atmósfera humidificada que contiene 5% de CO₂. Luego de incubación, se recolecta el medio de cultivo y se almacena a -20°C.

55

Se lavan células THP-1 (TIB-202, ATCC) y se resuspenden en una concentración de 1 x 10⁵/ml en medio de ensayo (medio RPMI que contiene 3% de suero bovino fetal). Se incuba 175 uL de la suspensión celular con 10 uL del compuesto de prueba (en 4% de DMSO) en placas de cultivo de tejido de 96 pozos durante 30 minutos a TA. Luego se agrega 15 uL de LPS (13.33 ug/ml de solución madre) a la suspensión celular y la placa se incuba durante 18 horas a 37°C en una atmósfera humidificada que contiene 5% de CO₂. Luego de incubación, se recolecta el medio de cultivo y se almacena a -20°C.

60

Se cuantifica la concentración de TNF-α en el medio utilizando un equipo ELISA estándar (BioSource International, Camarillo, CA). Las concentraciones de TNF-α y los valores IC₅₀ para los compuestos de prueba (concentración del compuesto que inhibe la producción de TNF-α estimulado por LPS por 50%) se calculan mediante la curva de cuatro parámetros logísticos (SigmaPlot, SPSS, Inc.).

ES 2 332 135 T3

Ensayo p38 α

El ensayo p38 α empleado se basa en la medición del ADP liberado en la reacción de interés a través de la oxidación de NADH obtenida al acoplar con reacciones deshidrogenasa de quinasa piruvato y lactato. Se desarrollan ensayos en placas UV de 384 pozos. El volumen final es 25 uL preparado a partir de la adición de 2.5 uL el compuesto disuelto en 10% de DMSO, 17.5 uL del amortiguador de ensayo y 5 uL de ATP. El amortiguador de ensayo contiene los siguientes reactivos para dar la concentración final en el ensayo: 25 mM HEPES, 20 mM 2-glicerofosfato, pH 7.6, 10 mM MgCl₂, 0.1 mM ortovanadato de sodio, 0.5 mM fosfoenolpiruvato, 0.12 mM NADH, 3.1 mg/ml LDH, 6.67 mg/ml de quinasa piruvato, 0.25 mM de sustrato de péptido, 2 mM DTT, 0.005% Tween 80 y 20 nM quinasa p38 α de Upstate. Los compuestos de prueba se preincuban con quinasa p38 α durante 60 min y la reacción se inicia mediante la adición de ATP a 0.15 mM de concentración final. Se miden las velocidades de la reacción a 340nm utilizando espectrofotómetro de lectura de placa SpectraMax durante 10 min a 37°C. Se analizan los datos de inhibición mediante regresión de mínimos cuadrados no lineal utilizando SigmaPlot.

15 Producción de TNF- α mediante ratones estimulados con LPS

Se inyectan ratones (Balb/c hembra, 6-8 semanas de edad, Taconic Labs; n=8/grupo de tratamiento) intraperitonealmente con lipopolisacárido (LPS) (50 ug/kg de la cepa *E. coli* 0111:B4, Sigma) suspendida en solución salina estéril. Noventa minutos después, se sedan los ratones mediante inhalación de CO₂:O₂ y se obtiene una muestra de sangre. Se separa el suero y se analiza para concentraciones de TNF- α mediante ensayo ELISA comercial mediante las instrucciones de fabricante (BioSource International). Los compuestos de prueba se administran oralmente en varios tiempos antes de la inyección de LPS. Los compuestos se dosifican como suspensiones o como soluciones en varios vehículos o agentes solubilizantes.

25 Resultados

Se obtienen datos IC₅₀ para los compuestos proporcionados aquí. La mayoría de los compuestos exhiben valores IC₅₀ de quinasa p38 α de menos de 10 mM, mucho menos de 1 mM. Los datos para los compuestos seleccionados se muestran en la Tabla adelante.

30

35

40

45

50

Compuesto	IC ₅₀ de quinasa P38 α (nM)*
1	+++
2	+++
3	+
26	+++
28-6	++
28-9	++
28-24	+++
28-40	+

*+ se refiere a > 100 nM
++ se refiere a 50-100 nM
+++ se refiere a < 50 nM

55

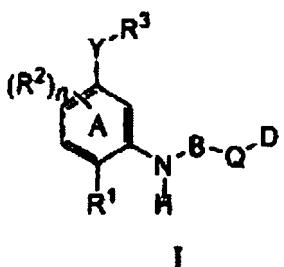
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

5



10

15

en donde:

20 R¹ es metilo, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, alquinilo C₂₋₈, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, ciano, -NH₂, -NR⁴R⁵, o -OR⁴;

²⁵ R^2 se adhiere a cualquier átomo de carbono disponible del anillo fenilo A y en cada ocurrencia se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₅, halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR⁴, -CN, -NR⁴R⁵; -S(=O)alquilo, -S(=O)arilo, -NHSO₂-arileno-R⁴, -NHSO₂alquilo, -CO₂R⁴, -CONH₂, -SO₃H, -S(O)alquilo, -S(O)arilo, -SO₂NHR⁴, y - NHC(=O)NHR⁴;

n es 0, 1 o 2;

30 R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo, -OR⁴, alquilo sustituido C₁₋₇, cicloalquilo, -CR⁴cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocírculo y heterocírculo sustituido; el término “alquilo sustituido C₁₋₇” con respecto a R² y R³ significa un grupo alquilo C₁₋₇ sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alcoxí, o xo (=O), alcanoilo, ariloxí, alcanoilooxí, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, aminas disustituidas en las que los 2 sustituyentes amino se seleccionan de alquilo, arilo o aralquilo; alcanoiloamino, aroilamino, aralcanoiloamino, alcanoiloamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoiloamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterocírculo sustituido y no sustituido;

40 Y es C(=O)NH;

Zes NR⁴, S o O;

B es un sistema de anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos R¹³;

45

Q se selecciona independientemente de un enlace sencillo, -O-, -S-, -NR⁴-, -S(O)-, -SO₂-, -C(O)-, -CO(O)-, -C(O)NH-(alquilo C₀₋₄)- o -CH₂-;

50 D es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que contiene opcionalmente hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en donde un CH₂ adyacente a cualquiera de los dichos heteroátomos N, O o S se sustituye opcionalmente con oxo (=O)

o D es alquilo C₁₋₆, y en donde D se sustituye opcionalmente por uno a cuatro grupos (CR⁹R¹⁰)_wE;

55 w es un entero que tiene un valor de 0-4;

R¹⁰ se selecciona de H, alquilhidroxi C₁-C₄, alquilarilo C₁-C₄ y alquilheteroarilo C₁-C₄, en donde grupo arilo o heteroarilo es no sustituido o sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halo, NO₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo, haloalcoxi, OH, alcoxi C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, CN, NH₂, NR⁶R⁷, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, SO₃R⁶, SO₂NR⁶, CO₂H, CO₂R⁶, y CONR⁶R⁷;

65 E se selecciona de H, halógeno, NO₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo, haloalcoxi, OH, OR⁶, CN, CHO, CO₂R⁶, CONR⁶R⁷, OCOR⁶, OC(=O)OR⁶, OC(=O)NR⁶R⁷, OCH₂CO₂R⁶, C(=O)R⁶, NH₂, NHR⁶, NR⁶R⁷, NR⁷C(=O)R⁶, NR⁷C(=O)OR⁶, NR⁷C(=O)OC(=O)OR⁶, NR⁷C(=O)C(=O)NR⁶R⁷, NR⁷C(=O)C(=O)(alquilo C₁-C₆), NR⁷C(=NCN)OR⁶, NR⁷C(=O)NR⁶R⁷, NR⁷C(=NCN)NR⁶R⁷, NR⁷C(=NR⁶)NR⁷R⁸, NR⁶SO₂NR⁶R⁷, NR⁷SO₂R⁶, SR⁶, S(=O)R⁶, SO₂R⁶, SO₃R⁷, SO₂NR⁶R⁷, NHOH, NHOR⁶, NR⁶NR⁷NR⁸, N(COR⁶)OH, N(CO₂R⁶)OH, CONR⁷(CR⁹R¹⁰)_rR⁶, CO(CR⁹R¹⁰)_pO(CHR⁹)_qCO₂R⁶, CO(CR⁹CR¹⁰)_rR⁶, CO(CR⁹R¹⁰)_pO(CR⁹R¹⁰)_pP

ES 2 332 135 T3

(CHR^9)_q CO_2R^6 , $\text{CO}(\text{CR}^9\text{CR}^{10})_r\text{OR}^6$, $\text{CO}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_p\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_q\text{R}^6$, $\text{CO}(\text{CR}^6\text{CR}^{10})_r\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{OC(O)O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{O}(\text{CO})_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{R}^6$, $\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{NR}^6\text{R}^7\text{NR}^7\text{C(O)}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_r\text{OR}^6$, $\text{NR}^7\text{C(=NC)}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_r\text{R}^6$, $\text{NR}^7\text{CO}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_r\text{NR}^6\text{R}^7$, 5 $\text{NR}^7(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{OR}^6$, $\text{NR}^7(\text{CR}^9\text{R}^{10})_r\text{CO}_2\text{R}^6$, $\text{NR}^7(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^7(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{SO}_2(\text{CR}^9\text{R}^{10})_q\text{R}^6$, $\text{NR}^7(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{SO}_2(\text{CR}^9\text{R}^{10})_q\text{R}^6$, $\text{NR}^7(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{SO}_2(\text{CR}^9\text{R}^{10})_q\text{R}^6$, $\text{SO}_2\text{NR}^7(\text{CR}^9\text{R}^{10})_q\text{R}^6$, $\text{SO}_2\text{NR}^6(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{OR}^6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, cicloalquilmetilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, arilo, heterocílico opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo y alquilarilo, en donde dichos grupos arilo son no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^{12} ;

10 m es un entero que tiene un valor de 2-6;

p es un entero que tiene un valor de 1-3;

15 q es un entero que tiene un valor de 0-3;

r es un entero que tiene un valor de 0-6;

20 R^{12} en cada ocurrencia se selecciona independientemente de halo, NO_2 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalquilo, haloalcoxi, OH, oxo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, OR^6 , $\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{CO}_2\text{R}^6$, $\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_p\text{CN}$, $\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_p\text{C(=O)NR}^6\text{R}^7$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, CN, NH_2 , NHR^6 , NR^6R^7 , $\text{NR}^7(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{CO}_2\text{R}^6$, NR^7OR^6 , $\text{NR}^7(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{OR}^6$, $\text{NR}^7\text{CH}((\text{CR}^9\text{R}^{10})_p\text{OR}^6)_2$, $\text{NR}^7\text{C}((\text{CR}^9\text{R}^{10})_p\text{OR}^6)_3$, $\text{NR}^7\text{C(=O)R}^6$, $\text{NR}^7(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^7(\text{CR}^9\text{R}^{10})_q\text{R}^6\text{SR}^7$, S(O)R^7 , SO_2R^7 , SO_2NR^6 , SO_3R^7 , CO_2H , CO_2R^6 , y CONR^6R^7 ;

25 R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-5} ;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-5} ;

R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente como sigue:

30 i) R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ (alquilo $\text{C}_0\text{-C}_5$)carbonilo, alcoxcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aril(alquilo $\text{C}_0\text{-C}_5$)carbonilo, aril(alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$)carbonilo, heterocílico (alquilo $\text{C}_0\text{-C}_5$)carbonilo, heterocílico (alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$)carbonilo, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilarilo $\text{C}_0\text{-C}_4$, alquilheterocílico $\text{C}_0\text{-C}_4$, en donde dichos grupos cicloalquilo, arilo, o heterocílico son no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, F, Cl, Br, haloalquilo, NO_2 y CN ; o,

ii) R^6 y R^7 , o R^6 y R^8 , o R^7 y R^8 , cuando ambos sustituyentes están en el mismo átomo de nitrógeno (como en $(-\text{NR}^6\text{R}^7)$ o $(-\text{NR}^7\text{R}^8)$), se pueden tomar juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren para formar un heterociclo seleccionado de 1-aziridinilo, 1-azetidinilo, 1-piperidinilo, 1-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, 1-piperazinilo, 1-imidazolilo, 3-azabiciclo(3.2.2)nonan-3ilo, y 1-tetrazolilo, el dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado de oxo, alquilo $\text{C}_0\text{-C}_4\text{OH}$, alquilo $\text{C}_0\text{-C}_4\text{Oalquilo C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_0\text{-C}_4\text{CONH}_2$, alquilo $\text{C}_0\text{-C}_4\text{CO}_2\text{alquilo C}_0\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, alquilcarbonilo $\text{C}_0\text{-C}_6$, cicloalquilcarbonilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, alcoxcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalcoxcarbonilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, - NHCOalquilo , arilo, heteroarilo, arilalcoxcarbonilo, heteroarilalcoxcarbonilo, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilsulfonilo y heteroarilsulfonilo;

R^9 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; y

50 R^{13} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, cicloalquilalquilaminocarbonilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclico, alquiltio, alquilaminocarbonilo o cicloalquilo C_{3-5} ;

55 en donde los sustituyentes en el grupo alquilo se seleccionan de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alcoxi, oxo ($=\text{O}$), alcanoilo, ariloxi, alcanoilooxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, aminas disustituidas en las que los 2 sustituyentes amino se seleccionan de alquilo, arilo o aralquilo; alcanoiloamino, aroilmido, aralcanoiloamino, alcanoiloamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoiloamino sustituido, tiol, alquiltio, arilitio, aralquiltio, alquiltiono, arilitiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, CONHarilo , $\text{CONH}\text{aralquilo}$ o casos 60 en donde existen dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado de alquilo, arilo o aralquilo; alcoxcarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterociclos no sustituidos o sustituidos, tales como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares y los sustituyentes en el grupo arilo se seleccionan de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcanoilo, alcanoilooxi, amino, arilamino, aralquilamino, dialquilamino, 65 alcanoiloamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, cianoalquilo, heterociclico, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxcarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiono, arilitiono, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquisulfonilo, sulfonamido, ariloxi y CONR^aR^b , en donde R^a y R^b se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxcarbonilaminoalquilo y alquilamino; o R^a y R^b junto con el nitrógeno en el que ellos se sustituyen, para formar

ES 2 332 135 T3

un anillo heteroarilo o heterocíclico de 3-6 miembros; el sustituyente se puede sustituir adicionalmente por hidroxi, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquilo sustituido o aralquilo; con la condición que, si R¹ es -OR⁴ que -OR⁴ es diferente de metoxi, entonces R³ es diferente de hidrógeno.

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es alquilo C₁₋₄.
- 10 3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.
- 15 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R³ se selecciona de alquilo, -OR⁴, alquilo sustituido, cicloalquilo, -CR⁴cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido.
- 20 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones, en donde B es un anillo tiazolilo, oxazolilo, ditiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o triazinilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹³.
- 25 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones, en donde Q es un enlace sencillo, -CO(O)-, -C(O)- o -C(O)NH-(alquilo C₀₋₄)-.
- 30 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones, en donde D es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que contiene opcionalmente hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, y S o D es alquilo C₁₋₆ y en donde D se sustituye opcionalmente por uno a cuatro grupos (CR⁹R¹⁰)_wE.
- 35 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde D es alquilo C₁₋₆, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclico o anillo heteroarilo, en donde los heteroátomos se seleccionan de O, N y S y D se sustituye opcionalmente con uno a cuatro grupos (CR⁹R¹⁰)_wE.
- 40 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R¹³ se selecciona de metilo, trifluorometilo, terc-butilo, amido, metoxicarbonilo, carboxilo, etoxicarbonilo, ciclopripilaminocarbonilo, tienilo, metilenodioxibencilo, etilenodioxibencilo, piridinilo, y fenilo; y R¹³ se sustituye opcionalmente con uno o más R¹⁴, en donde R¹⁴ es hidrógeno, cloro, flúor, hidroxi, metilo, ciano, amino, aminoetilo, N-morfolinilo, metilsulfonilamino, tercbutoxiamidometilamido, tercbutoxiamidoetilamidoenilo, aminometilamido, metoxicarbonilpiperezinilo, metilcarbonilo, metoxi, etoxi, metoxicarbonilo, trifluorometilo, hidroximetilo, amido, aminometilo, carboxi, tercbutoxiamidoetilamido, aminoetilamido, metilsulfonilo, N-morfolinocarbonilo, ciclopripilamido, etiltio, carboximatoxi, N-morfolinoetoxi, aminoetoxi, etilamido, n-butoxi, aminopropiloxi o carboximatoxi.
- 45 10. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde
- 40 R¹ es alquilo C₁₋₄.
- 45 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄,
- 50 R³ se selecciona de alquilo, -OR⁴, alquilo sustituido, cicloalquilo, -CR⁴cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido,
- 55 B es un anillo tiazolilo, oxazolilo, ditiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o triazinilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹³.
- 60 Q es un enlace sencillo, -CO(O)-, -C(O)- o -C(O)NH-(alquilo C₀₋₄)-,
- 50 D es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que contiene opcionalmente hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, y S o D es alquilo C₁₋₆ y en donde D se sustituye opcionalmente por uno a cuatro grupos (CR⁹R¹⁰)_wE, o
- 55 D es alquilo C₁₋₆, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, anillo heterociclico o heteroarilo, en donde los heteroátomos se seleccionan de O, N y S y D se sustituye opcionalmente con uno a cuatro grupos (CR⁹R¹⁰)_wE, y
- 60 R¹³ se selecciona de metilo, trifluorometilo, terc-butilo, amido, metoxicarbonilo, carboxilo, etoxicarbonilo, ciclopripilaminocarbonilo, tienilo, metilenodioxibencilo, etilenodioxibencilo, piridinilo, y fenilo; y
- 65 R¹³ se sustituye opcionalmente con uno o más R¹⁴, en donde R¹⁴ es hidrógeno, cloro, flúor, hidroxi, metilo, ciano, amino, aminoetilo, N-morfolinilo, metilsulfonilamino, tercbutoxiamidometilamido, tercbutoxiamidoetilamidoenilo, aminometilamido, metoxicarbonilpiperezinilo, metilcarbonilo, metoxi, etoxi, metoxicarbonilo, trifluorometilo, hidroximetilo, amido, aminometilo, carboxi, tercbutoxiamidoetilamido, aminoetilamido, metilsulfonilo, N-morfolinocarbonilo, ciclopripilamido, etiltio, carboximatoxi, N-morfolinoetoxi, aminoetoxi, etilamido, n-butoxi, aminopropiloxi o carboximatoxi.

ES 2 332 135 T3

11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene la fórmula (I-1)

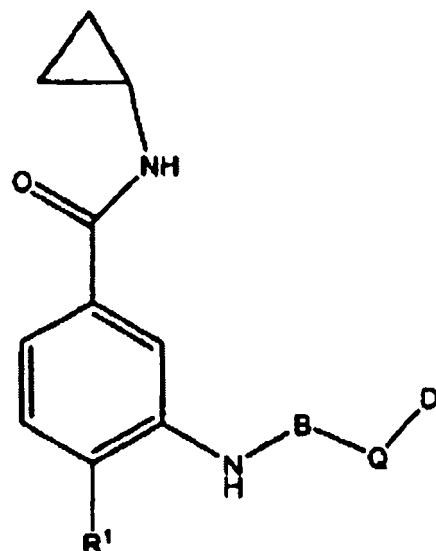
5

10

15

20

25



en donde B se selecciona de 1,2,4-triazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, oxazol y tiazol.

30

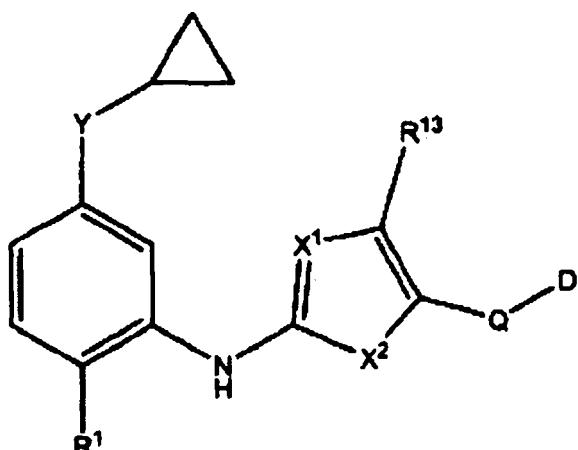
12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que tiene la fórmula (I-2):

35

40

45

50



55

en donde X¹ se selecciona de O, S y N opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente en el N cuando se presenta se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo o alquinilo y X² es S u O.

60

65

ES 2 332 135 T3

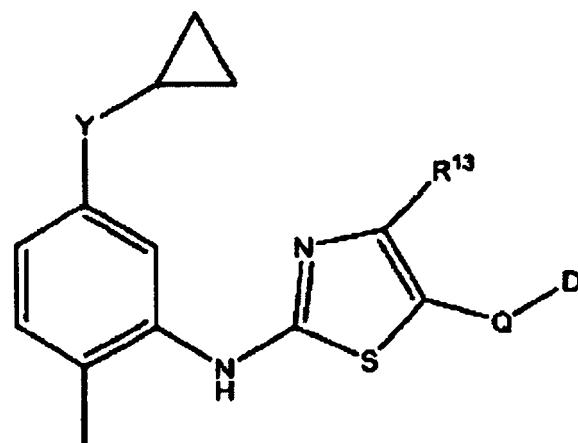
13. El compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 10, que tiene la fórmula (I-3):

5

10

15

20



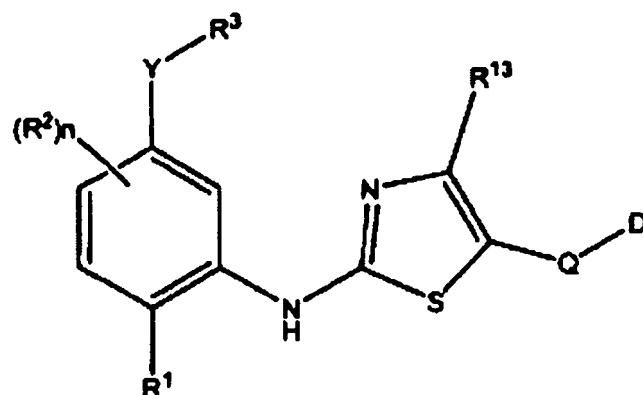
25

30

35

40

14. El compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 10, que tiene la fórmula (I-4):



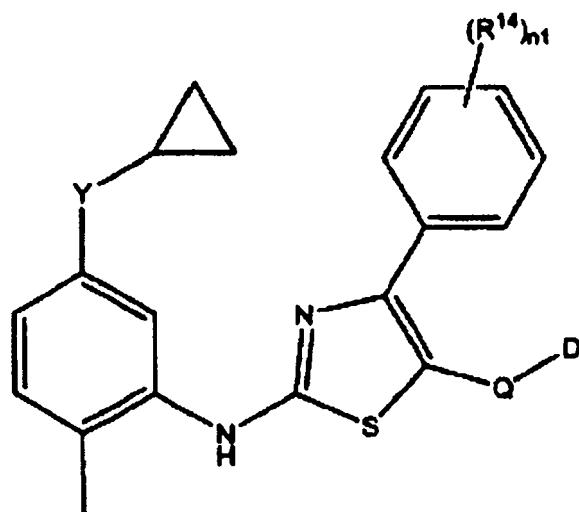
45

50

55

60

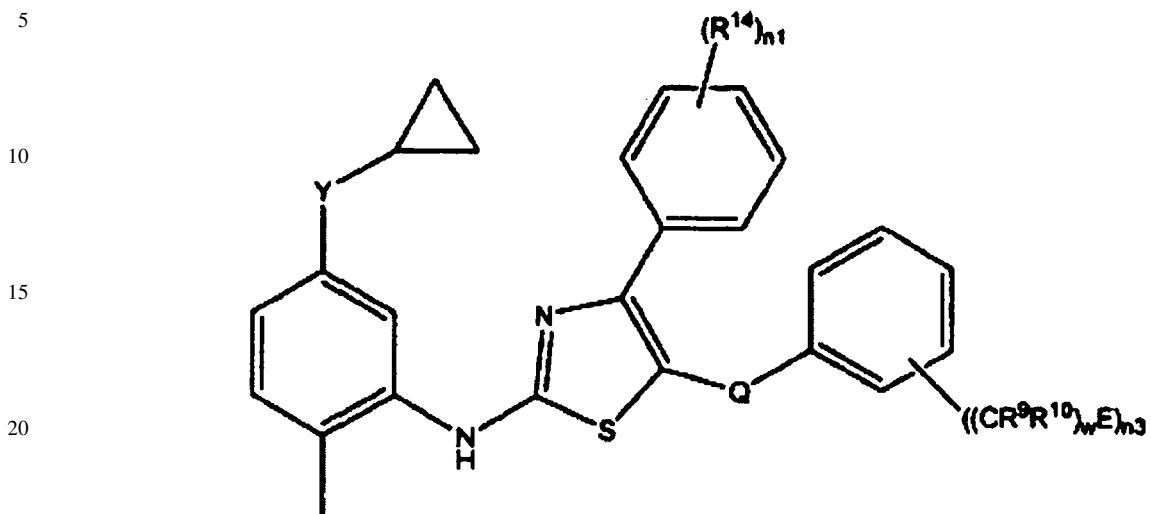
15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que tiene la fórmula (I-5):



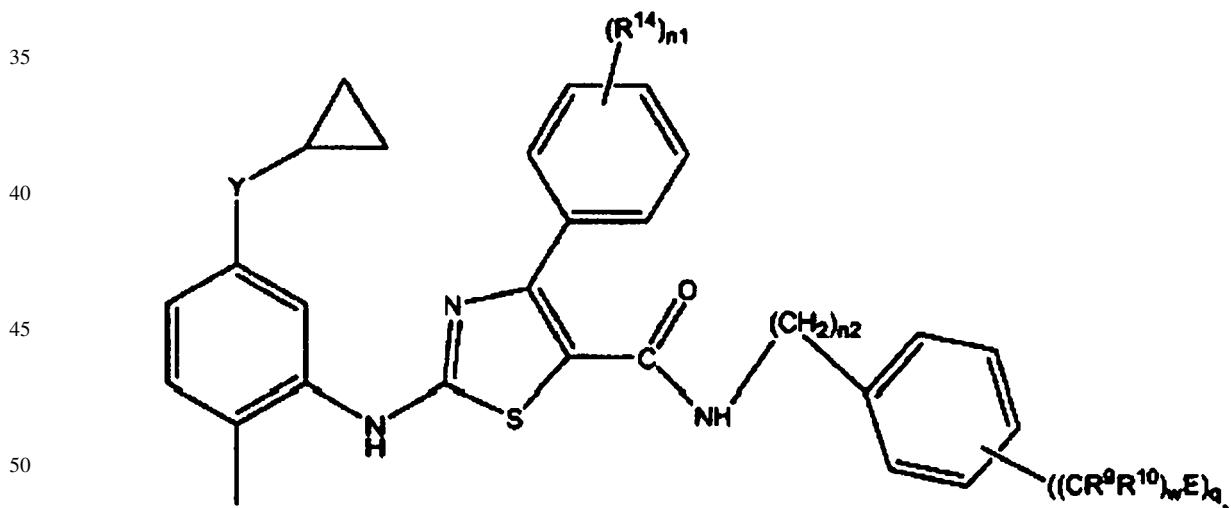
65 en donde n₁ es 0-5.

ES 2 332 135 T3

16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que tiene la fórmula (I-6):



30 17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que tiene la fórmula (I-7):



60

65

ES 2 332 135 T3

18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que tiene la fórmula (I-8):

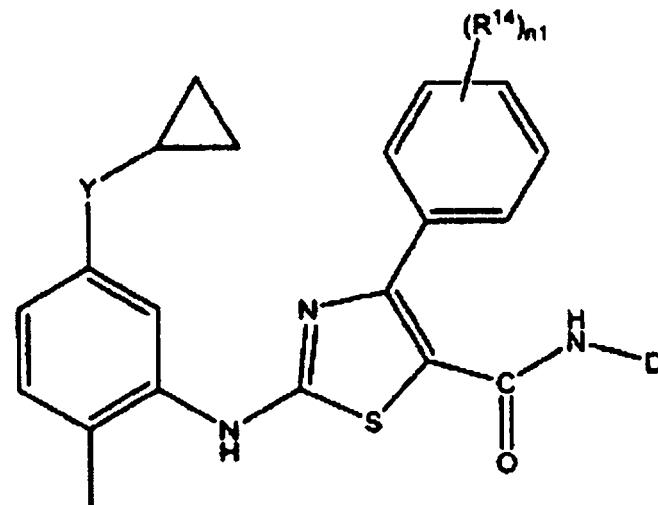
5

10

15

20

25



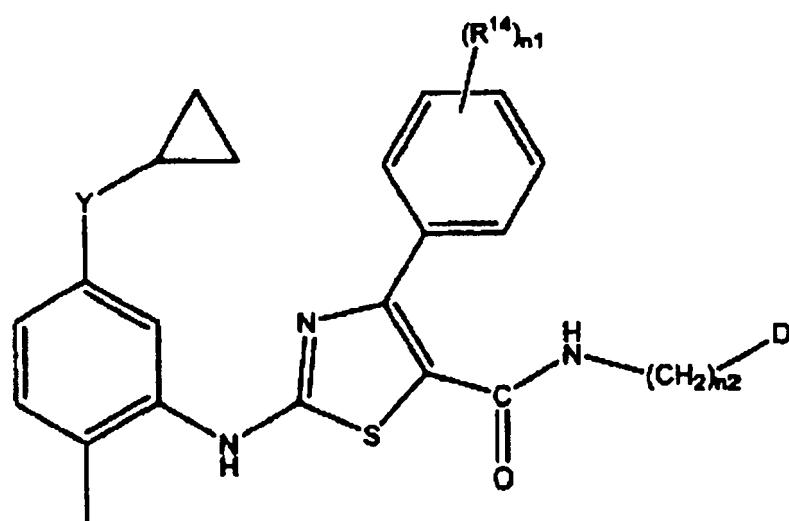
19. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que tiene la fórmula (I-9):

30

35

40

45



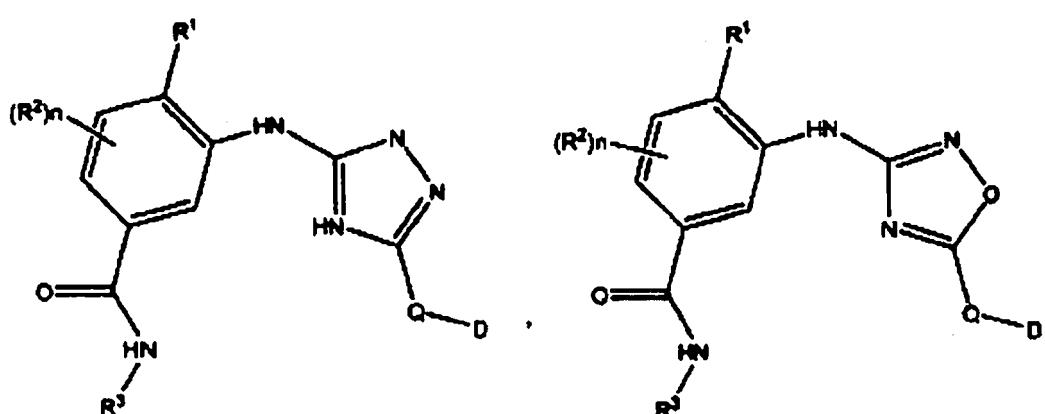
20. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que tiene cualquiera de las fórmulas (I-10):

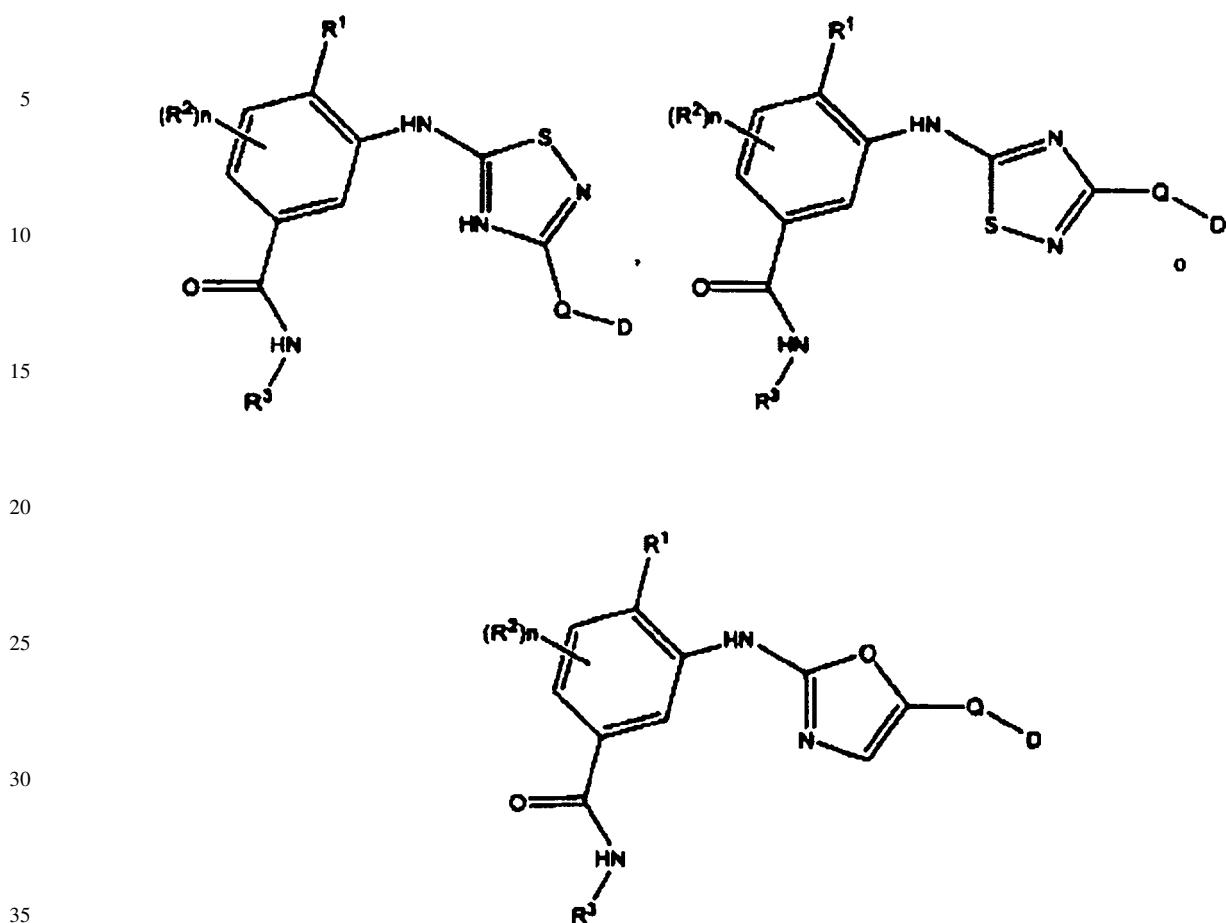
50

55

60

65





21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionado de:

N-metoxi-4-metil-3-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-benzamida;

N-metoxi-4-metil-3-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilamino)-benzamida;

N-Ciclopropil-4-metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-benzamida;

3-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

N-Ciclopropil-3-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-benzamida;

N-Ciclopropil-3-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-benzamida;

N-Ciclopropil-3-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-benzamida;

N-Ciclopropil-3-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-4-metil-benzamida;

N-Ciclopropil-4-metil-3-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-ilamino)-benzamida;

Fenilamina de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-carboxílico:

N-Isopropil-4-metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-benzamida:

N-Etil-4-metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-benzamida:

N-(2-Metoxi-etil)-4-metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-benzamida:

ES 2 332 135 T3

4-Metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-1-tiazol-2-il-benzamida;
4-Metil-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-N-[1,2,4]triazol-4-il-benzamida;
5 4-Metil-N-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-(4-fenil-tiazol-2-ilamino)-benzamida;
N-Ciclopropil-4-metil-3-(5-fenil-oxazol-2-ilamino)-benzamida;
10 N-Ciclopropil-4-metil-3-(5-fenil-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-benzamida;
N-Ciclopropil-4-metil-3-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilamino)-benzamida;
N-Ciclopropil-4-metil-3-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-benzamida;
15 N-Ciclopropil-4-metil-3-(3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamino)-benzamida;
Éster de bencilo de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiло-2-metil-fenilamino)-4-metil-tiazol-5-carboxílico;
20 Ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiло-2-metil-fenilamino)-4-metil-tiazol-5-carboxílico bencilamida;
Éster de etilo de ácido;2-(5-Ciclopropil-carbamoiло-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-carboxílico
25 Éster de etilo de ácido 5-Bromo-2-(5-ciclopropil-carbamoiло-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-carboxílico;
Éster de etilo de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiло-2-metil-fenilamino)-4-(4-nitro-fenil)-tiazol-5-carboxílico;
30 N-Ciclopropil-4-metil-3-[4-(4-nitro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-benzamida;
3-[5-Bromo-4-(4-nitro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiло-2-metil-fenilamino)-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-tiazol-5-carboxí-
lico;
35 Éster de metilo de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiло-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico;
Ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiло-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico;
40 Ciclopropilmetil-amida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiло-2-metil-fenilamino)-4-fenil-tiazol-5-carboxílico;
Éster de metilo de ácido 4-{3-[2-(5-Ciclopropil-carbamoiло-2-metil-fenilamino)-5-metoxicarbonil-tiazol-4-il]-
fenil}-piperidina-1-carboxílico;
45 Éster de metilo de ácido 4-{3-[2-(5-Ciclopropil-carbamoiло-2-metil-fenilamino)-5-(ciclopropilmetil-carbamoiло)-
tiazol-4-il]-fenil}-piperidina-1-carboxílico;
50 Trifluoroacetato de 4-{3-[2-(5-ciclopropil-carbamoiло-2-metil-fenilamino)-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-tiazol-4-il]-
fenil}-piperidinio;
N-Ciclopropil-4-metil-3-[4-(4-nitro-fenil)-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-tiazol-2-ilamino]-benzamida;
55 Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiло-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico bencilamida;
Ácido 4-Bromo-2-(5-ciclopropil-carbamoiло-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico;
60 Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoiло-2-metil-fenilamino)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-tiazol-5-carboxí-
lico;
Bencilamida de ácido 4-(4-Cianometil-fenil)-2-(5-ciclo-propilcarbamoiло-2-metilfenilamino)-tiazol-5-carboxí-
lico;
65 Bencilamida de ácido 4-(4-Ciano-fenil)-2-(5-ciclopropil-carbamoiло-2-metil-fenilamino)-4,5-dihidrotiazol-5-car-
boxílico;
Bencilamida de ácido 4-(2-Cloro-fenil)-2-(5-ciclopropil-carbamoiло-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico;

ES 2 332 135 T3

Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)-4-(3-hidroximetilfen-il)-tiazol-5-carboxílico;

5 Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)-4-m-tolil-tiazol-5-carboxílico;

Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)-4-(3-fluorofenil)tia-zol-5-carboxílico;

Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)-4-p-tolil-tiazol-5-carboxílico;

10 Bencilamida de ácido 4-(3-Ciano-fenil)-2-(5-ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)tia-zol-5-carboxílico;

Bencilamida de ácido 4-(5-Acetyl-tiofen-2-il)-2-(5-ciclopropil-carbamoilo-2-metilfenilamino)-tiazol-5-carboxílico;

15 Bencilamida de ácido 4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(5-ciclopropil-carbamoilo-2-metilfenilamino)-tiazol-5-carboxílico;

Bencilamida de ácido 4-(5-Ciano-tiofen-2-il)-2-(5-ciclopropil-carbamoilo-2-metilfenilamino)-tiazol-5-carboxílico;

20 Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoilo-2-metil-fenilamino)-4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico;

Éster de etilo de ácido 4-[5-Bencilcarbamoilo-2-(5-ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)tiaz-ol-4-il]benzoico;

25 3 éster de metilo de ácido -[5-Bencilcarbamoilo-2-(5-ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)tiaz-ol-4-il]-benzoico;

30 Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carboxílico;

Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)-4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico;

Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoilo-2-metil-fenilamino)-4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico;

35 Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoilo-2-metil-fenilamino)-4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico;

Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropilcarbamoilo-2-metil-fenilamino)-4-(4-hidroximetil-fenil)-tiazol-5-carboxílico;

40 Bencilamida de ácido 4-(3-Carbamoilofen-il)-2-(5-ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico;

Bencilamida de ácido 4-(4-Carbamoilo-fenil)-2-(5-ciclopropil-carbamoilo-2-metilfenilamino)-tiazol-5-carboxílico;

45 Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4] di-oxin-6-il)-tiazol-5-carboxílico;

50 Bencilamida de ácido 4-(3-Aminometil-fenil)-2-(5-ciclopropil-carbamoilo-2-metilfenilamino)-tiazol-5-carboxílico;

Ácido 3-[5-Bencilcarbamoilo-2-(5-ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)-tiaz-ol-4-il]-benzoico;

55 Ácido 4-[5-Bencilcarbamoilo-2-(5-ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)tiazol-4-il]-benzoico;

Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)-4-o-tolil-tiazol-5-carboxílico;

60 Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)-4-(2,4-difluoro-fenil)-tiazol-5-carboxílico;

Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-tiazol-5-carbo-

65 xfílico;

Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoilo-2-metil-fenilamino)-4-[4-(morpholine-4-carbonil)-fenil]-tiazol-

5-carboxílico;

ES 2 332 135 T3

- Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-4-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)-tiazol-5-carboxílico;
- 5 Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-4-(3-ciclopropilcarbamoiro-fenil)-tiazol-5-carboxílico;
- Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-4-(3-etoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico;
- 10 Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-4-(4-etilsulfanil-fenil)-tiazol-5-carboxílico;
- Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-4-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico;
- 15 Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-tiazol-5-carboxílico;
- 20 Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-5-carboxílico;
- Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-4-(2-fluoro-fenil)-tiazol-5-carboxílico;
- 25 Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-4-(4-etoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico;
- Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-4-(1H-indol-5-il)-tiazol-5-carboxílico;
- 30 Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-tiazol-5-carboxílico;
- Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-4-(4-hidroxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico;
- 35 Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-4-(4-propoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico;
- Bencilamida de ácido 4-[3-(3-Amino-propoxi)-fenil]-2-(5-ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico;
- 40 Bencilamida de ácido 4-[3-(2-Amino-etoxi)-fenil]-2-(5-ciclopropil-carbamoiro-2-metilfenil-amino)-tiazol-5-carboxílico;
- Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-tiazol-5-carboxílico;
- 45 Bencilamida de ácido 2-(5-Ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-4-(3-metanosulfonilamino-fenil)-tiazol-5-carboxílico;
- Bencilamida de ácido 4-(4-Amino-fenil)-2-(5-ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico;
- 50 Bencilamida de ácido 4-(3-Amino-fenil)-2-(5-ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico bencilamida;
- 55 Éster de terc-butilo de ácido ({3-[5-Bencilcarbamoiro-2-(5-ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-il]-fenilcarbamoiro}-metil)-carbámico;
- Éster de terc-butilo de ácido (2-{3-[5-Bencilcarbamoiro-2-(5-ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-il]-fenilcarbamoiro}-etyl)-carbámico;
- 60 Éster de terc-butilo de ácido ({4-[5-Bencilcarbamoiro-2-(5-ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-il]-fenilcarbamoiro}-metil)-carbámico;
- 65 Éster de terc-butilo de ácido (2-{4-[5-Bencilcarbamoiro-2-(5-ciclopropil-carbamoiro-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-il]-fenilcarbamoiro}-etyl)-carbámico;

ES 2 332 135 T3

Ditrifluoroacetato de bencilamida ácido 4-[3-(2-Amino-acetilamino)-fenil]-2-(5-ciclopropil-carbamolio-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico;

5 Ditrifluoroacetato de bencilamida de ácido 4-[3-(3-Amino-propionilamino)-fenil]-2-(5-ciclopropil-carbamolio-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico;

Ditrifluoroacetato de bencilamida ácido 4-[4-(2-Amino-acetilamino)-fenil]-2-(5-ciclopropil-carbamolio-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico;

10 Ditrifluoroacetato de 2-{4-[5-bencilcarbamolio-2-(5-ciclopropil-carbamolio-2-metil-fenilamino)-tiazol-4-il]-fenilcarbamolio}-etil-amonio;

Bencilamida de ácido 4-(4-Cianometil-fenil)-2-(5-ciclopropil-carbamolio-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico; y

15 Bencilamida de ácido 4-[4-(2-Amino-etil)-fenil]-2-(5-ciclopropil-carbamolio-2-metil-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico.

20 22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la forma de una sal, éster, éter de enol, éster de enol, acetal, cetal, ortoéster, hemiacetal, hemicetal, ácido, base, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable.

25 23. Un compuesto de la reivindicación 22 en la forma de una sal.

24. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un portador farmacéuticamente aceptable.

30 25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de reivindicaciones 1 -23 para el tratamiento de una enfermedad mediada por quinasa p38.

35

40

45

50

55

60

65