



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 349 532**

51 Int. Cl.:
C07D 277/34 (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04709122 .8**
96 Fecha de presentación : **06.02.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1594854**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2005**

54 Título: **Compuestos basados en tiazolilo útiles como inhibidores de cinasa.**

30 Prioridad: **06.02.2003 US 445410 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.01.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.01.2011

73 Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Leftheris, Katerina;**
Das, Jagabandhu;
Hynes, John;
Liu, Chunjian;
Wu, Hong y
Moquin, Robert, V.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 349 532 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**Inventiones Relacionadas**

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos Nº de Serie 60/445.410, presentada el 6 de febrero de 2003.

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos basados en tiazolilo útiles para el tratamiento de afecciones asociadas a la cinasa p38. La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento de afecciones asociadas a la cinasa p38 y a procedimientos para 10 inhibir la actividad de la cinasa p38 en un mamífero.

Antecedentes de la Invención

Un gran número de citocinas participan en la respuesta inflamatoria, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α . La sobreproducción de citocinas tales como IL-1 y TNF- α está implicada en una gran diversidad de enfermedades, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, soriasis, esclerosis múltiple, choque endotóxico, osteoporosis, enfermedad de 15 Alzheimer e insuficiencia cardiaca congestiva, entre otras [Henry y col., Drugs Fut., Vol. 24 (1999), en las páginas 1345-54; Salituro y col., Curr. Med. Chem., Vol. 6 (1999), en las páginas 807-823]. Las pruebas en pacientes humanos indican que los antagonistas proteicos de citocinas son eficaces en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tales como, 20 por ejemplo, anticuerpo monoclonal para TNF- α (Enbrel) [Rankin y col., Br. J. Rheumatol., Vol. 34(1995), en las páginas 334-42] y proteína de fusión de receptor de TNF- α soluble-Fc (Etanercept) [Moreland y col., Ann. Intern. Med., Vol. 130 (1999), en las páginas 478-86].

La biosíntesis de TNF- α se produce en muchos tipos celulares en respuesta a un estímulo externo, tal como, por ejemplo, un mitógeno, un organismo infeccioso o un trauma. 25 Los mediadores importantes de producción de TNF- α incluyen las proteínas cinasa activadas por mitógeno (MAP), una familia de proteínas Ser/Thr cinasas que activan sus sustratos mediante fosforilación. Las cinasas MAP se activan en respuesta a varios estímulos de estrés, incluyendo, sin limitación, citocinas proinflamatorias, endotoxina, luz ultravioleta y choque osmótico.

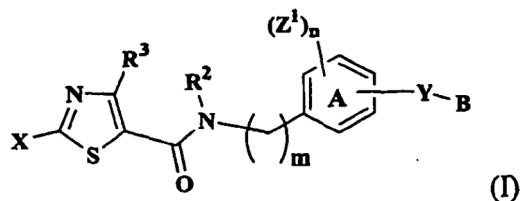
30 Una cinasa MAP importante es la cinasa p38, también conocida como proteína de unión a fármaco antiinflamatorio supresor de citocinas (CSBP) o IK. La activación de p38 requiere una fosforilación doble mediante cinasa MAP cinasas corriente arriba (MKK3 y MKK6) en treonina y tirosina dentro de un motivo Thr-Gly-Tyr característico de las isozimas p38. Existen cuatro isoformas conocidas de p38, es decir, p38- α , p38 β , p38 γ y p38 δ . Las isoformas α y β se 35 expresan en células inflamatorias y son mediadores clave de la producción de TNF- α . La

inhibición de enzimas p38 α y β en células da como resultado niveles reducidos de expresión de TNF- α . Además, la administración de inhibidores de p38 α y β en modelos animales de enfermedad inflamatoria ha probado que estos inhibidores son eficaces en el tratamiento de estas enfermedades.

5 La presente invención proporciona compuestos basados en tiazolilo, útiles como inhibidores de cinasa, en particular, como inhibidores de cinasa p38. Los derivados de tiazolilo que supuestamente inhiben la cinasa p38 y TNF- α para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias se desvela en el documento WO 01/74811 y en el documento WO 01/10865 de Takeda Chem. Indus., el documento WO 01/35959 de Astrazeneca AB y el
10 documento WO 00/17175 de Vertex Pharmaceuticals. Se desvelan inhibidores de tirosina cinasa que tienen un componente tiazolilo en el documento WO 02/45652 de Merck & Co., Inc., y el documento WO 00/62778 de Bristol-Myers Squibb Company. Los compuestos de tiazolilo útiles como inhibidores de cinasa dependiente de ciclina se describen en las Patentes de Estados Unidos N $^{\circ}$ 6.262.096, 6.596.746 B1 y la solicitud de Estados Unidos N $^{\circ}$ 2003/01145
15 04 A1, cada una de las cuales está cedida al presente cesionario.

Sumario de la Invención

La invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), útiles como inhibidores de cinasa p38,



20 y enantiómeros, diastereómeros, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que

anillo A es fenilo o piridilo;

Y es -C(=O)NR 1 o NR 1 C(=O)- y está unido al anillo fenilo o piridilo en la posición meta o para

25 R 1 es

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo, cicloalquilo, aril(alquilo), (heteroaril)alquilo, (heterociclo)alquilo o (cicloalquil)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z 1a , Z 2a y hasta dos Z 3a ;

30 B es

(a) hidrógeno o hidroxilo, o

(b) alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquenilo, alcoxi, (alcoxi)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, heterociclo o (heterociclo)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1b} , Z^{2b} y hasta dos Z^{3b} ;

5

R^2

es

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo, cicloalquilo, aril(alquilo), (heteroaril)alquilo, (heterociclo)alquilo o (cicloalquil)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1c} , Z^{2c} y hasta dos Z^{3c} ;

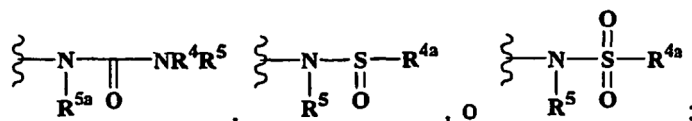
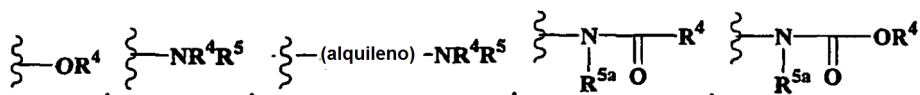
10

R^3

es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, (alcoxi)alquilo, hidroxilo, (hidroxilo)alquilo, halógeno, ciano o $-NR^6R^7$;

X

es



15 R^4 , R^5 y R^{5a}

son independientemente

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (alcoxi)alquilo, alquenilo, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, heterociclo o (heterociclo)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1d} , Z^{2d} y hasta dos Z^{3d} ; o

20

(c) R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse opcionalmente para formar un anillo heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1d} , Z^{2a} y hasta dos Z^{3d} ;

25 R^{4a}

es alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alcoxi, (alcoxi)alquilo, alquenilo, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, heterociclo o (heterociclo)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1d} , Z^{2d} y hasta dos Z^{3d} ;

R^6 y R^7

son independientemente

30

(a) hidrógeno o

(b) alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, heterociclo o (heterociclo)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1e} , Z^{2e} y hasta dos Z^{3e} ;

5 Z^{1-1e} , Z^{2a-2e} y Z^{3a-3e}

son sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre

(1) R^{10} , siendo R^{10}

(i) alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo;

10 (ii) un grupo (i) que está él mismo sustituido con uno a cuatro grupos (i) iguales o diferentes; o

(iii) un grupo (i) o (ii) que está independientemente sustituido con uno a cuatro de los siguientes grupos (2) a (12);

(2) $-OR^{11}$,

15 (3) $-SR^{11}$,

(4) $-C(O)_tR^{11}$ o $-O-C(O)R^{11}$;

(5) $-SO_3H$, $-S(O)_tR^{16}$ o $S(O)_tN(R^{11})R^{12}$,

(6) halo,

(7) ciano,

20 (8) nitro,

(9) $-U^1-NR^{12}R^{13}$,

(10) $-U^1-N(R^{11})-U^2-NR^{12}R^{13}$,

(11) $-U^1-N(R^{14})-U^2-R^{11}$,

(12) oxo;

25 U^1 y U^2 son cada uno independientemente

(1) un enlace sencillo,

(2) $-U^3-S(O)_t-U^4-$,

(3) $-U^3-C(O)-U^4-$,

(4) $U^3-C(S)-U^4-$,

30 (5) $-U^3-O-U^4-$,

(6) $-U^3-S-U^4-$,

(7) $U^3-O-C(O)-U^4-$,

(8) $-U^3-C(O)-O-U^4-$, o

(9) $-U^3-C(=NR^{15})-U^4-$;

35 U^3 y U^4 son cada uno independientemente

- (1) un enlace sencillo,
- (2) alquileo,
- (3) alquenileno, o
- (4) alquinileno;

- 5 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} (1) son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo, cualquiera de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos enumerados a continuación para R^{20} ; con la excepción de que R^{16} no es hidrógeno; o
- 10 (2) R^{12} y R^{13} pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, estando el anillo sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos enumerados a continuación para R^{20} , o
- 15 (3) R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un grupo $-N=CR^{17}R^{18}$ en el que cada uno de R^{17} y R^{18} es independientemente hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido con un grupo R^{20} ;
- 20 R^{20} es alquilo, halógeno, ciano, hidroxilo, $-O(\text{alquilo})$, SH , $-S(\text{alquilo})$, amino, alquilamino, haloalquilo o un grupo alquilo de 1 a 14 átomos de carbono sustituido con ciano, hidroxilo o alcoxi;
- m es 0 ó 1;
- n es 0, 1, 2 ó 3; y
- 25 t es 1 ó 2;

con la condición de que el compuesto no sea:

- (a); 3-[3-[[4-metil-2-(3-metil-ureido)-tiazol-5-ilcarbonil]-amino]benzoilamino]-3-piridin-3-il-propionato de etilo racémico;
- 30 (b); ácido 3-[3-[[4-metil-2-(3-metil-ureido)-tiazol-5-ilcarbonil]-amino]benzoilamino]-3-piridin-3-il-propiónico racémico; o
- (c) N-[5-(acetilamino)-2,4-dimetilfenil]-2-[[butilamino]carbonil]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida.

Los siguientes compuestos no forman parte de la presente invención:-

- 35 (a); 3-[3-[[4-metil-2-(3-metil-ureido)-tiazol-5-ilcarbonil]-amino]benzoilamino]-3-piridin-3-il-propionato de etilo racémico, desvelado como ejemplo 58b en el documento EP-A-

0928790;

(b); ácido 3-[3-[[4-metil-2-(3-metil-ureido)-tiazol-5-ilcarbonil]-amino]-benzoilamino]-3-piridin-3-il-propiónico racémico, desvelado como Ejemplo 61c en el documento EP-A-0928790; y

5 (c) N-[5-(Acetilamino)-2,4-dimetilfenil]-2-[[(butilamino)carbonil]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida, desvelada como Ejemplo 309 en el documento WO00/62778.

También se incluyen en la invención composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de acuerdo con la fórmula (I), para tratar afecciones inflamatorias e inmunes, y procedimientos para inhibir la cinasa p38 en un mamífero que comprenden administrar al mamífero al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), solo o junto con otro agente farmacéuticamente activo.

Descripción Detallada de la Invención

Lo siguiente son definiciones de términos usados en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas. La definición inicial prevista para un grupo o término en el presente documento se aplica al grupo o término a lo largo de toda la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 20 carbonos, preferentemente de 1 a 10 carbonos, más preferentemente de 1 a 8 carbonos, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetil-pentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, y similares. Son más preferidos los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más sustituyentes (preferentemente de 1 a 4 sustituyentes, incluso más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes) en cualquier punto de unión disponible. Pueden seleccionarse sustituyentes ejemplares de uno o más (preferentemente de 1 a 3) de siguientes grupos:

(i) halógeno (por ejemplo, un único sustituyente halo o múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso, grupos tales como un grupo perfluoroalquilo o un grupo alquilo que tiene Cl₃ o CF₃), haloalcoxi, ciano, nitro, oxo (=O), -OR_a, -SR_a, -S(=O)R_e, -S(=O)₂R_e, -S(=O)₃H, -P(=O)₂-R_e, -S(=O)₂OR_e, -P(=O)₂OR_e, -U₁-NR_bR_c, -U₁-N(R_d)-U₂-NR_bR_c, -U₁-NR_d-U₂-R_b, -NR_bP(=O)₂R_e, -P(=O)₂NR_bR_c, -C(=O)OR_e, -C(=O)R_a, -OC(=O)R_a, -NR_dP(=O)₂NR_bR_c, -R_bP(=O)₂R_e, -U₁-arilo, -U₁-heteroarilo, -U₁-cicloalquilo, -U₁-heterociclo, -U₁-arileno-R_e, -U₁-heteroarileno-R_e, -U₁-cicloalquilenno-R_e y/o -U₁-

heterociclono- R_e ,

en los que, en el grupo (i),

(ii) cada uno de $-U_1-$ y $-U_2-$ es independientemente un enlace sencillo, $-U^3-S(O)_t-U^4-$, $-U^3-C(O)-U^4-$, $-U^3-C(S)-U^4-$, $-U^3-O-U^4-$, $-U^3-S-U^4-$, $-U^3-O-C(O)-U^4-$, $-U^3-C(O)-O-U^4-$ o $-U^3-C(=NR_g)-U^4-$;

en los que,

(iii) cada uno de U^3 y U^4 es independientemente un enlace sencillo, alquileo, alquenileno o alquinileno;

en los que, en el grupo (i),

(iv) cada uno de R_a , R_b , R_c , R_d , y R_e es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos R_f , con la excepción de que R_e no es hidrógeno; o R_b y R_c pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, estando el anillo sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos enumerados a continuación para R_f ; o R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un grupo $-N=CR_gR_h$ en el que cada uno de R_g y R_h es independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido con un grupo R_f ; y;

en el que,

(v) R_f se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo, halógeno, ciano, hidroxilo, $-O(\text{alquilo})$, SH, $-S(\text{alquilo})$, amino, alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con uno a dos de halógeno, ciano, hidroxilo, $-O(\text{alquilo})$, SH, $-S(\text{alquilo})$, amino, alquilamino, haloalquilo y/o haloalcoxi, y

en los que,

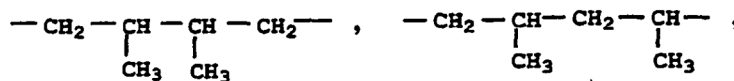
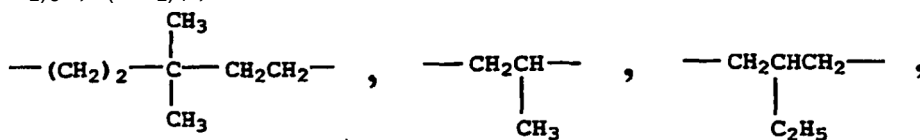
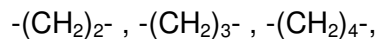
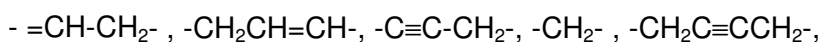
(vi) t es 0, 1 ó 2.

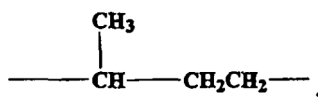
El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos, y más preferentemente de 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de uno a seis dobles enlaces en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo y similares. Un alquenilo sustituido se refiere a un alquenilo que tiene uno o más sustituyentes (preferentemente de 1 a 3 sustituyentes, incluso más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes), seleccionados entre los que se han definido anteriormente para el alquilo sustituido.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono, y al menos un triple enlace carbono a carbono, tales como etinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares. Un alquinilo sustituido se refiere a un alquinilo que tiene uno o más sustituyentes (preferentemente de 1 a 4 sustituyentes, incluso más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes), seleccionados entre los que se han definido anteriormente para alquilo sustituido.

10 Cuando el término "alquilo" se usa como un sufijo con otro grupo, tal como en (aril)alquilo o arilalquilo, esta conjunción pretende referirse a un grupo alquilo sustituido en el que al menos uno de los sustituyentes es el grupo específicamente nombrado en la conjunción. Por ejemplo, (aril)alquilo se refiere a un grupo alquilo sustituido, como se ha definido anteriormente, en el que al menos uno de los sustituyentes alquilo es un arilo, tales como
15 bencilo. Sin embargo, en grupos designados -O(alquilo) y -S(alquilo), debe apreciarse que los puntos de unión en estos casos están en los átomos de oxígeno y azufre, respectivamente.

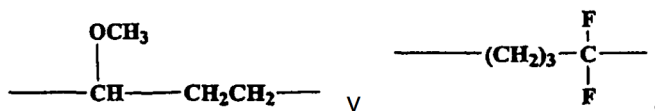
20 Cuando los grupos alquilo definidos son divalentes, es decir, con dos enlaces sencillos para la unión a dos grupos distintos, se denominan grupos "alquilenos". De forma análoga, cuando los grupos alqueno, como se han definido anteriormente, y los grupos alquinilo, como se han definido anteriormente, respectivamente, son radicales divalentes que tienen enlaces sencillos para la unión a otros dos grupos, se denominan "grupos alquenileno" y "grupos alquinileno", respectivamente. Los ejemplos de grupos alquilenos, alquenileno y alquinileno incluyen:





y similares. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente según lo permita la valencia con uno o más grupos como se define para los grupos alquilo sustituidos. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo alquilo sustituido incluiría

5

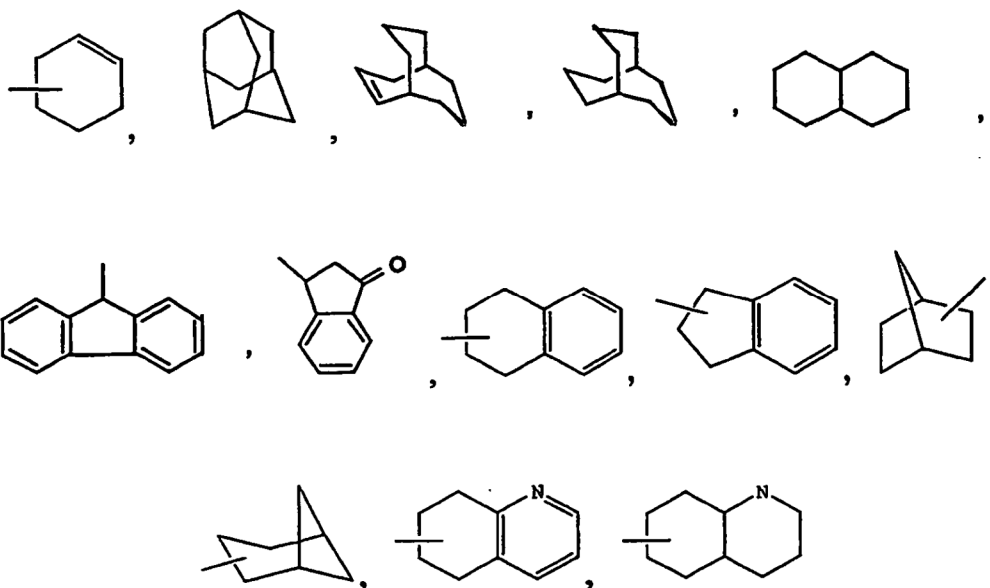


y así sucesivamente.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos (que contienen 1 ó 2 dobles enlaces) saturados y parcialmente insaturados, opcionalmente sustituidos, que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos formando los anillos, preferentemente de 3 a 7 carbonos, formando el anillo. Los anillos adicionales de cicloalquilo multi-anillo pueden estar condensados, puenteados y/o unidos a través de una o más uniones espiro. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, ciclopentenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo,

10

15



y similares.

Cada referencia a cicloalquilo pretende incluir tanto grupos cicloalquilo sustituidos como sin sustituir como se define inmediatamente a continuación, a menos que se haga referencia a una selección en particular de sustituyentes para preparar el cicloalquilo (por ejemplo, al igual que con R_{10} en las reivindicaciones, como se indica a continuación, en el que el cicloalquilo está sustituido con uno o más grupos R_f). Cuando no se enumere una selección en particular, los sustituyentes opcionales para los grupos cicloalquilo pueden seleccionarse entre los que se indican a continuación:

- (i) halógeno (por ejemplo, un único sustituyente halo o múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso, grupos tales como un grupo perfluoroalquilo o un grupo alquilo que tiene Cl_3 o CF_3), haloalcoxi, ciano, nitro, oxo ($=O$), $-OR_a$, $-SR_a$, $-S(=O)R_e$, $-S(=O)_2R_e$, $-S(=O)_3H$, $-P(=O)_2R_e$, $-S(=O)_2OR_e$, $-P(=O)_2OR_e$, $-U_1-NR_bR_c$, $-U_1-N(R_d)-U_2-NR_bR_c$, $-U_1-NR_d-U_2-R_b$, $-NR_bP(=O)_2R_e$, $-P(=O)_2NR_bR_c$, $-C(=O)OR_e$, $-C(=O)R_a$, $-OC(=O)R_a$, $-NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $-R_bP(=O)_2R_e$ y/o $-U_1-R_e$, y/o
- (ii) $-U_1$ -alquilo, $-U_1$ -alquenilo o $-U_1$ -alquinilo, en los que el alquilo, alquenilo y alquinilo están sustituidos con uno o más (preferentemente de 1 a 3) grupos enumerados en (i), en el que, en los grupos (i) y (ii),
- (iii) cada uno de $-U_1-$ y $-U_2-$ es independientemente un enlace sencillo, $-U^3-S(O)_t-U^4-$, $-U^3-C(O)-U^4-$, $-U^3-C(S)-U^4-$, $-U^3-O-U^4-$, $-U^3-S-U^4-$, $-U^3-O-C(O)-U^4-$, $U^3-C(O)-O-U^4-$ o $-U^3-C(=NR_g)-U^4-$;
- en los que, en el grupo (iii),
- (iv) cada uno de U^3 y U^4 es independientemente un enlace sencillo, alquilenilo, alquenileno o alquinileno;
- en los que,
- (v) cada uno de R_a , R_b , R_c , R_d y R_e es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos R_f , con la excepción de que R_e no es hidrógeno; o
- R_b y R_c pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, estando el anillo sin sustituir o sustituido con uno o más grupos enumerados a continuación para R_f ,
- o R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un grupo $-N=CR_gR_h$,
- en el que cada uno de R_g y R_h es independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido con un grupo R_f ; y;
- en el que,

(vi) R_i se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo, halógeno, ciano, hidroxilo, -O(alquilo), SH, -S(alquilo), amino, alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con uno a dos de halógeno, ciano, hidroxilo, -O(alquilo), SH, -S(alquilo), amino, alquilamino, haloalquilo y/o haloalcoxi, y en los que,

(vii) t es 0, 1 ó 2.

5 Cuando el sufijo "eno" se usa junto con un grupo cíclico, éste pretende indicar el grupo cíclico como se define en el presente documento, que tiene dos enlaces sencillos como puntos de unión a otros grupos. Por lo tanto, por ejemplo, el término "cicloalquileno", como se emplea 10 en el presente documento, se refiere a un grupo "cicloalquilo" como se ha definido anteriormente, que es un grupo de unión, tal como



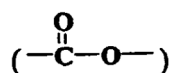
y similares.

15 El término "alcoxi", se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido como se ha definido anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno (-O-), es decir, el grupo -OR_i, en el que R_i es alquilo o alquilo sustituido.

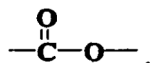
El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido como se ha definido anteriormente, unido a través de un átomo de azufre (-S-), es decir, el grupo -SR_i, en el que R_i es alquilo o alquilo sustituido.

20 El término "acilo" se refiere a un grupo carbonilo unido a un radical alquilo, más particularmente, el grupo C(=O)R_j, en el que R_j puede seleccionarse entre alquilo, alqueno, alquilo sustituido o alqueno sustituido, como se define en el presente documento.

El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo carboxi



25 unido a un radical alquilo (CO₂R_j), en el que R_j es como se ha definido anteriormente para acilo. Cuando se usa la designación "CO₂" en el presente documento, ésta pretende referirse al grupo



30 El término "alquilamino" se refiere a grupos amino en los que uno o ambos átomos de hidrógeno se reemplazan por un grupo alquilo, es decir, NR_kR_l, en el que uno de R_k y R_l es hidrógeno y el otro es alquilo, o R_k y R_l son los dos alquilo.

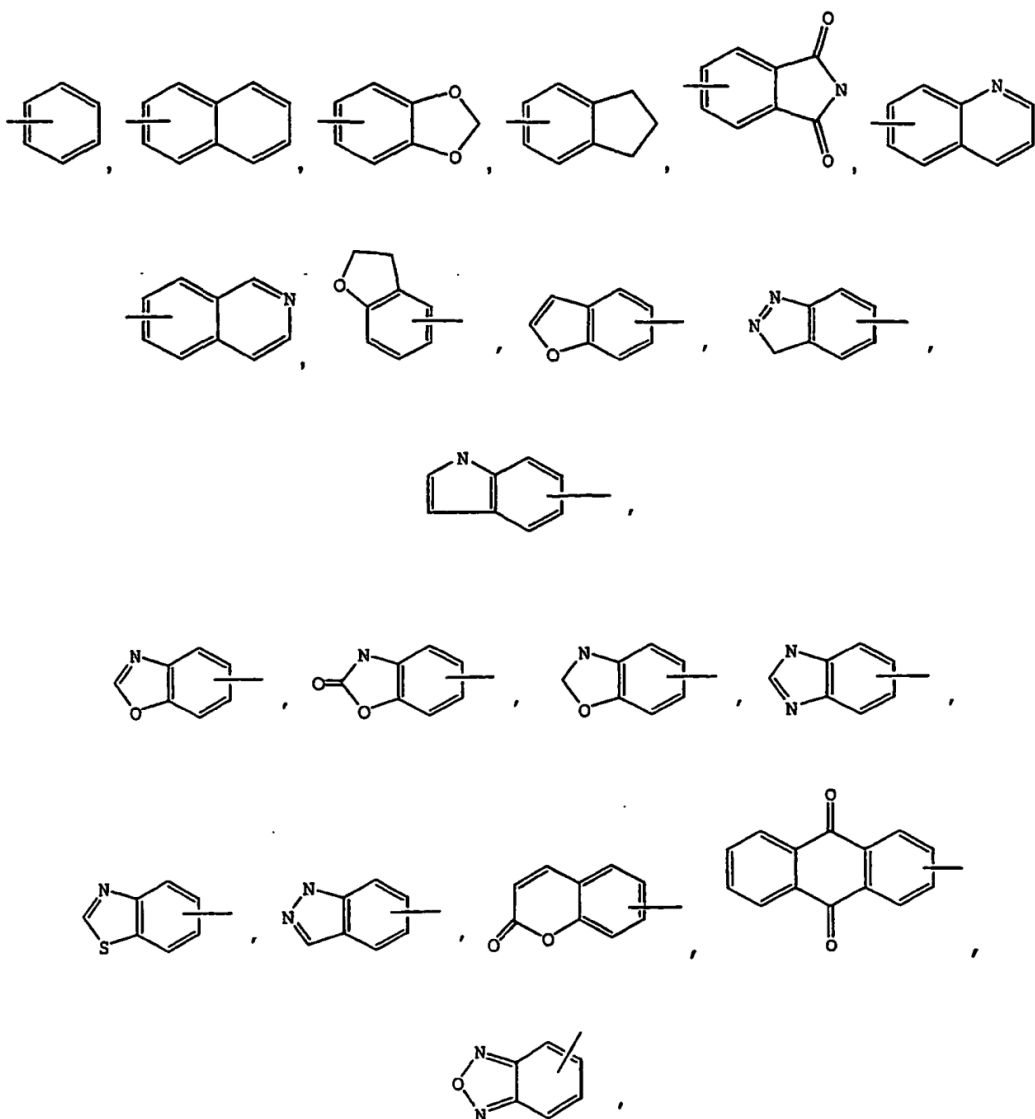
El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término "haloalquilo" significa un alquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalquilo" incluye mono, bi y trifluorometilo.

El término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo.

5 Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye OCF_3 .

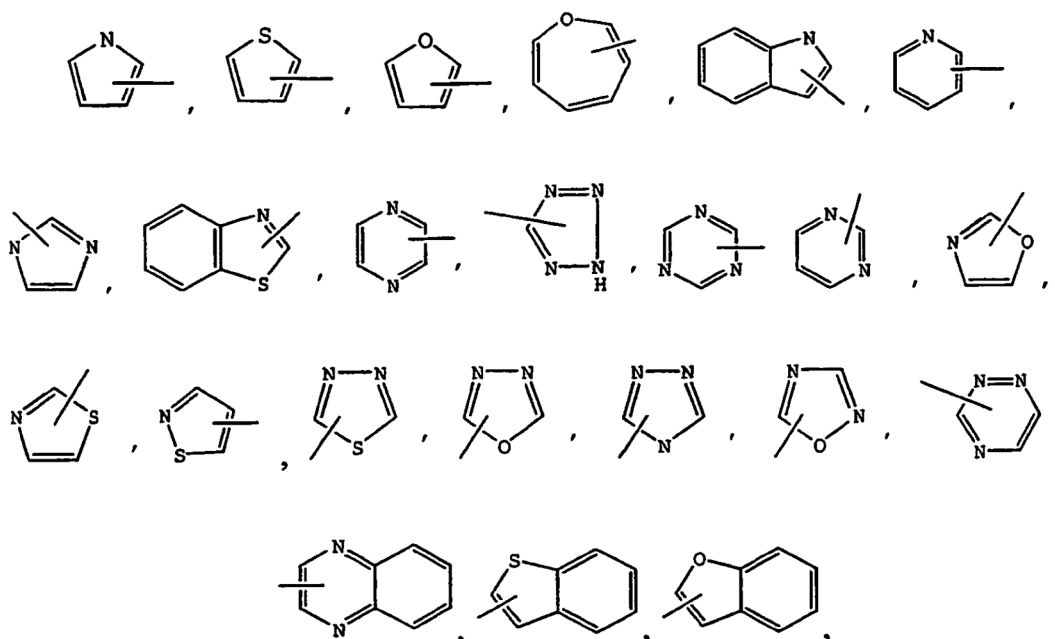
Los términos "ar" o "arilo", como se usan en el presente documento, solos o como parte de otro grupo, se refieren a grupos homocíclicos aromáticos (es decir, hidrocarburo), monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, aromáticos, opcionalmente sustituidos, que contienen de 6 a 14 carbonos en la porción del anillo [tales como fenilo, bifenilo, naftilo (incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y antraceni], y opcionalmente pueden incluir de uno a tres anillos más (cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo) condensados a ellos. Los ejemplos incluyen:



y similares.

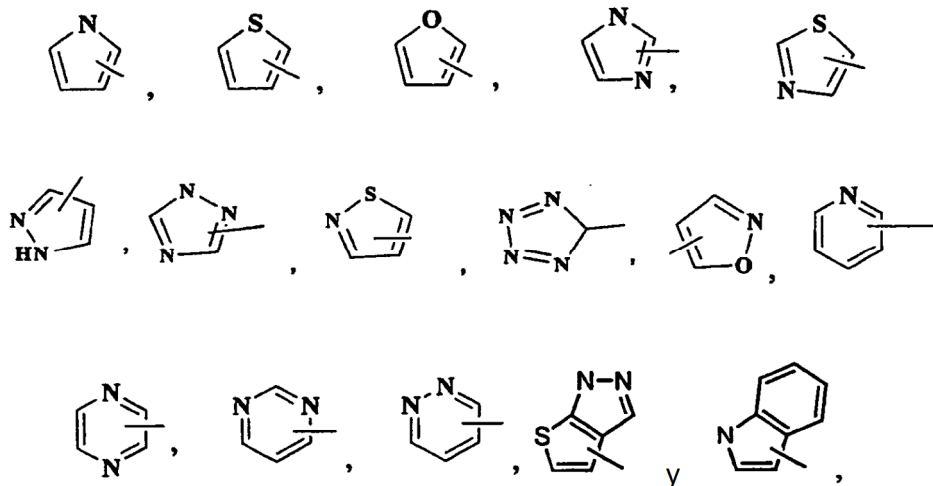
Cada referencia a un arilo pretende incluir tanto grupos arilo sustituidos como sin sustituir, como se define en el presente documento, a menos que se haga referencia a una selección de sustituyentes en particular a preparar por el arilo (por ejemplo, como cuando el arilo está sustituido con uno o más grupos R_f , como anteriormente, y como con R_{10} en las reivindicaciones). Cuando no se indica una selección particular, los sustituyentes opcionales para los grupos arilo pueden seleccionarse entre los que se han indicado anteriormente, siempre que la valencia lo permita, para grupos cicloalquilo.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a anillos aromáticos, monocíclicos y bicíclicos, opcionalmente sustituidos, que contienen de 5 a 10 átomos, que incluyen de 1 a 4 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, y estando dichos anillos condensados a un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo, en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopirranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo, carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo,



y similares.

En compuestos de fórmula (I), los grupos heteroarilo preferentes incluyen



que pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

5

Cada referencia a un heteroarilo pretende incluir tanto grupos heteroarilo sustituidos como sin sustituir, como se define en el presente documento, a menos que se haga referencia a una selección de sustituyentes en particular para preparar el heteroarilo (por ejemplo, como cuando el heteroarilo está sustituido con uno o más grupos R_i , como anteriormente, y como con R_{10} en las reivindicaciones). Cuando no se indica una selección en particular, los sustituyentes opcionales para los grupos heteroarilo pueden seleccionarse entre los que se han indicado anteriormente, cuando la valencia lo permita, para grupos cicloalquilo.

10

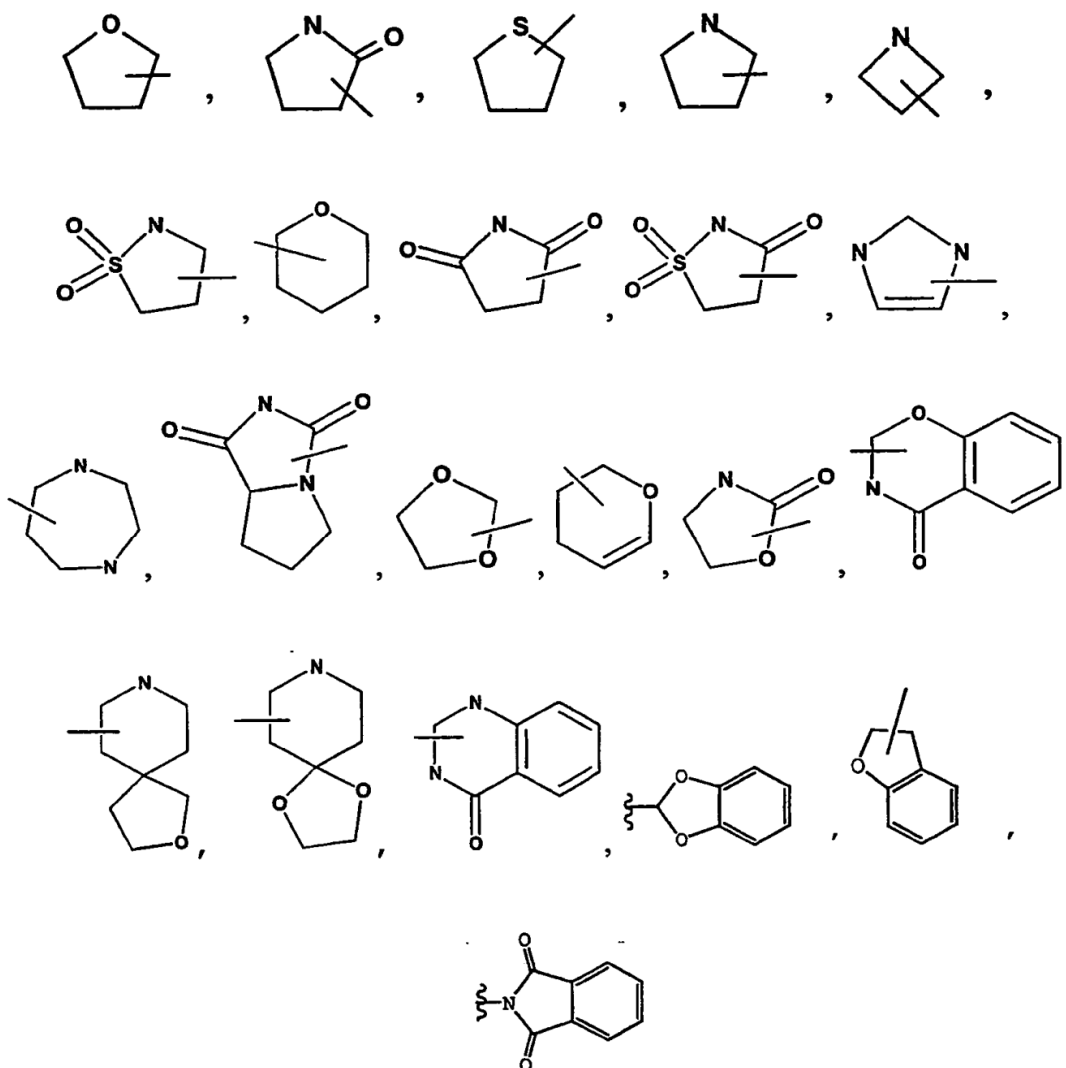
Los términos "heterocíclico" o "heterociclo", como se usan en el presente documento, solos o como parte de otro grupo, se refieren a grupos cíclicos opcionalmente sustituidos, no aromáticos, completamente saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 13 miembros, bicíclicos de 7 a 17 miembros o tricíclicos de 10 a 20 miembros, que contienen preferentemente un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o del sistema de anillos, siempre que la valencia lo permita. Los anillos de heterociclos multi-anillo pueden estar condensados, puenteados y/o unidos a través de una o más uniones espiro.

20

25

Los grupos heterocíclicos ejemplares incluyen oxetaniilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo,

5



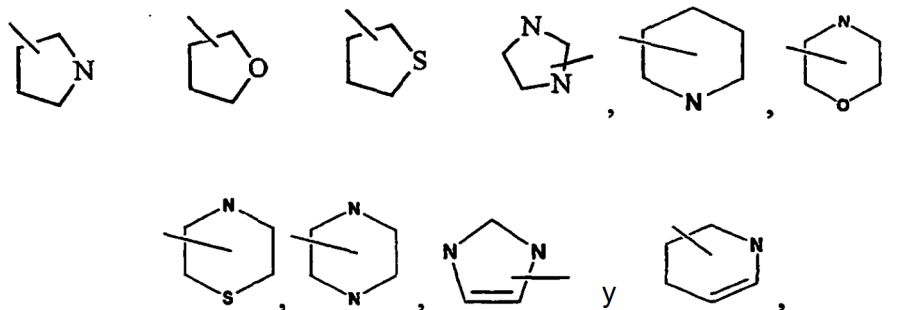
y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos.

10

Cada referencia a un heterociclo pretende incluir tanto grupos heterociclo sustituidos como sin sustituir como se define en el presente documento, a menos que se haga referencia a una selección de sustituyentes en particular para preparar el heterociclo (por ejemplo, como cuando el heterociclo está sustituido con uno o más grupos R_i , como anteriormente, y como con R_{10} en las reivindicaciones). Cuando no se indica una selección en particular, los sustituyentes opcionales para los grupos heterociclo pueden seleccionarse entre los que se

han indicado anteriormente, siempre que la valencia lo permita, para los grupos cicloalquilo.

Los grupos heterociclo preferentes en compuestos de fórmula (I) incluyen



que pueden estar opcionalmente sustituidos.

- 5 El término "anillo" incluye homocíclicos (es decir, como se usa en el presente documento, todos los átomos del anillo son carbono) o "heterocíclico" (es decir, como se usa en el presente documento, los átomos del anillo incluyen carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, también denominado heterociclo), en el que, como se usa en el presente documento, cada uno (homocíclico o heterocíclico) puede estar saturado o parcial o completamente insaturado.
- 10

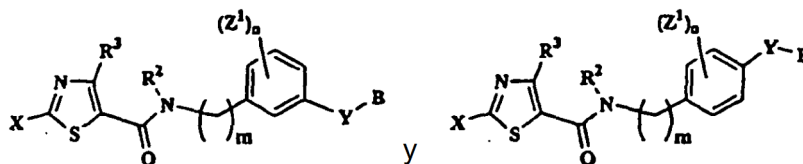
- A menos que se indique otra cosa, cuando se hace referencia a un arilo (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo) o heteroarilo (por ejemplo, imidazolilo) nombrado específicamente, a menos que se indique específicamente otra cosa, la referencia pretende incluir anillos que tienen de 0 a 3, preferentemente de 0 a 2, sustituyentes seleccionados entre los que se han indicado anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea apropiado.
- 15

El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

- El término "carbocíclico" significa un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. Por lo tanto, el término incluye anillos cicloalquilo y arilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido, seleccionándose en este caso los sustituyentes entre los que se han indicado anteriormente para los grupos cicloalquilo y arilo.
- 20

- Cuando el término "insaturado" se usa en el presente documento para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar completamente insaturado o parcialmente insaturado.
- 25

En los compuestos des fórmula (I), el grupo -Y-B se define de modo que está unido al anillo fenilo o piridilo en la posición meta o para, que se refiere a compuestos que tienen las fórmulas,

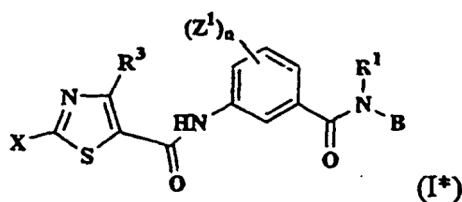


A lo largo de toda la memoria descriptiva, los grupos y sus sustituyentes pueden elegirse por un experto en la materia para proporcionar restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles para fabricar compuestos farmacéuticamente aceptables. Un experto en la materia puede hacer las selecciones apropiadas para B y X para proporcionar compuestos estables.

Compuestos preferentes

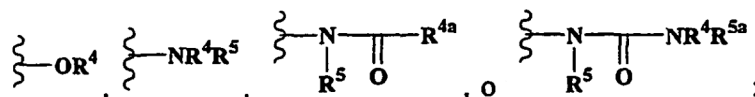
Los compuestos preferentes de la invención incluyen compuestos que tienen la fórmula

10 (I*),



enantiómeros, diastereómeros, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos de los mismos, en la que:

- 15 R^1 es hidrógeno o alquilo (más preferentemente alquilo C_{1-4});
 B es
 (a) hidrógeno, o
 (b) alquilo (más preferentemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), cicloalquilo (más preferentemente cicloalquilo C_{3-7}) o heteroarilo (más preferentemente anillos heteroarilo de cinco a seis miembros) cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con Z^{1b} , Z^{2b} y hasta dos Z^{3b} ;
- 20 R^3 es hidrógeno, alquilo (más preferentemente metilo), haloalquilo (más preferentemente perfluorometilo), alcoxi (más preferentemente metoxi), (alcoxi)alquilo, hidroxilo, (hidroxilo)alquilo, halógeno, ciano o $-NR^6R^7$ en el que R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;
- 25 X es



R⁴ y R^{5a}

son

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo, cicloalquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con Z^{1d}, Z^{2d} y hasta dos Z^{3d};

5

R^{4a}

es

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con Z^{1d}, Z^{2d} y hasta dos Z^{3d};

10

R⁵

es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

Z¹, Z^{1b}, Z^{2b} y Z^{3b}

se seleccionan entre halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (aril)alquilo, (heteroaril)alquilo, ciano, NR¹²R¹³, (NR¹²R¹³)alquilo, OR¹⁰, SR¹⁰;

15

R¹⁰, R¹², y R¹³

son hidrógeno o alquilo, y

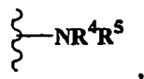
n

es 0, 1 ó 2.

Los compuestos preferentes también incluyen compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos de fórmula (I*), como se ha definido justo antes, en la que B es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo (más preferentemente metilo, etilo o ciclopropilo), R₃ es hidrógeno, Z¹ es alquilo (más preferentemente metilo), y n es 1. En los compuestos de fórmula (I*), n es preferentemente 0 ó 1, aún más preferentemente 1, en la que Z¹ está en la posición orto.

20

En los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos de fórmula (I*), X es preferiblemente



25

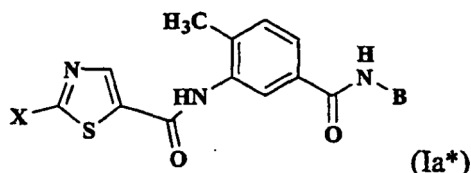
y más preferentemente X es NH(alquilo C₁₋₆).

Los compuestos preferentes de fórmula (I) y de fórmula (I*) incluyen compuestos en los que R⁴ es alquilo (más preferentemente alquilo C₁₋₆), (alcoxi)alquilo, cicloalquilo (más preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo), arilo (más preferentemente fenilo), (aril)alquilo (más preferentemente bencilo), heterociclo (más preferentemente anillos de cinco a seis miembros tales como pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo), (heterociclo)alquilo, heteroarilo (más preferentemente anillos de cinco a seis miembros tales como piridilo) y

30

(heteroaril)alquilo (más preferentemente anillos que contienen de cinco a seis miembros tales como (piridil)metilo), en los que cada grupo R^4 , a su vez, está opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos de alquilo (preferentemente alquilo C_{1-4}), alcoxi (más preferentemente alcoxi C_{1-4}), halógeno, ciano, haloalquilo (más preferentemente trifluorometilo) y/o haloalcoxi (más preferentemente trifluorometoxi).

Los compuestos preferentes también incluyen compuestos que tienen la fórmula,



y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos de los mismos, en la que

B y X se seleccionan entre los grupos que se han indicado anteriormente para los compuestos de fórmula (I*). Los compuestos más preferentes incluyen compuestos de fórmula (Ia*), en la que

B es hidrógeno, alquilo (más preferentemente metilo, etilo o propilo), cicloalquilo (más preferentemente ciclopropilo) o heteroarilo (más preferentemente pirazolilo o isoxazolilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo);

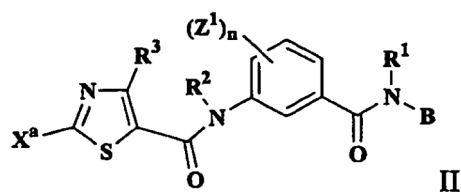
X es NR^4R^5 ;

R^4 es alquilo (más preferentemente metilo, etilo, iso-propilo, n-propilo, sec-butilo, iso-butilo o n-butilo), (alcoxi)alquilo, cicloalquilo (más preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), arilo (más preferentemente fenilo), (aril)alquilo (más preferentemente bencilo) o (heteroaril)alquilo (más preferentemente piridilmetilo), en los que cada grupo R^4 , a su vez, está opcionalmente sustituido independientemente con cero a dos de alquilo, alquiloxi, halo, ciano, haloalquilo y/o haloalcoxi; y

R_5 es hidrógeno;

o R_4 y R_5 pueden tomarse juntos para formar un anillo heterociclo (más preferentemente pirrolilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo), estando dicho anillo heterociclo opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de alquilo, alquiloxi, halo, ciano, haloalquilo y/o haloalcoxi.

Los compuestos de la siguiente fórmula II son útiles como intermedios para preparar compuestos de fórmula I:

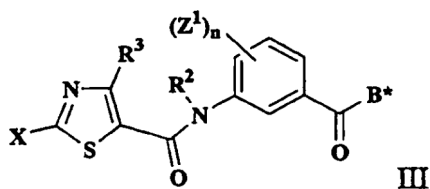


en la que

R^1 , R^2 , R^3 , B, Z^1 y n son como se han definido en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula I, y más preferentemente en los que dichos grupos se seleccionan entre la descripción de los grupos preferentes, como se ha definido anteriormente; y

X^a es halógeno, más preferentemente cloro o bromo.

Los compuestos de la siguiente fórmula III también son útiles como intermedios para los compuestos de fórmula I:



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , X, Z^1 y n son como se han definido en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula I, y más preferiblemente en la que dichos grupos se seleccionan entre la descripción de los grupos preferentes, como se ha definido anteriormente; y

B^* es OH u OR^{10} , siendo R^{10} como se ha definido anteriormente en la descripción de los compuestos de fórmula I.

Utilidad

Los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de cinasa p38 y, en particular, las isoformas p38 α y p38 β . En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la actividad de la cinasa p38. Dichas afecciones incluyen enfermedades o trastornos en los que los niveles de citocina están modulados como consecuencia de la señalización intracelular vía p38 y, en particular, enfermedades que están asociadas con una sobreproducción de citocinas IL-1, IL-4, IL-8 y TNF- α . Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan medidas de respuesta y/o profilaxis dirigidas a la patología y/o sus síntomas, por ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o retardar la aparición de la enfermedad o trastorno, conseguir una reducción completa o parcial de los síntomas o la patología y/o aliviar, disminuir o curar la

enfermedad y/o sus síntomas. Cuando se hace referencia en el presente documento a inhibición de “cinasa p-38 α / β ”, esto se refiere a que se inhiben la cinasa p38 α , la cinasa p38 β o ambas.

5 A la vista de su actividad como inhibidores de cinasa p-38 α / β , los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos destructivos de hueso, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades virales y afecciones de reperusión de isquemia.

10 De manera más particular, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar enfermedades inflamatorias que incluyen, sin limitación, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis de la enfermedad de lyme, osteoartritis, artritis traumática, artritis de rubéola, artritis psoriásica, artritis gotosa y otras afecciones artríticas); glomérulonefritis, pancreatitis (aguda o crónica), diabetes, retinopatía diabética, degeneración macular, conjuntivitis, anemia aplásica, trombocitopenia, gastritis, tiroiditis crónica, hepatitis activa
15 crónica, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria de intestino, colitis ulcerante, enfermedad de Crohn, caquexia (incluyendo caquexia secundaria de infección, cáncer o enfermedad coronaria), enfermedad periodontal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, formación queloide, sarcoidosis pulmonar, miastenia gravis, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, síndrome de Reiter, gota, sinovitis aguda, enfermedades caracterizadas por
20 infiltración de neutrófilos masiva, espondilitis anquilosante, gripe, malaria cerebral, silicosis, enfermedad de reabsorción del hueso, fiebre, mialgias debido a infección, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática y lesión cerebral traumática.

25 Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar reacciones de trasplante contra huésped agudas o crónicas (por ejemplo, alotrasplante de islotes pancreáticos), rechazo de trasplante agudo o crónico (por ejemplo, de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula ósea, córnea, intestino delgado, alotransplantes de piel, heterotransplantes y/o células derivadas de dichos órganos) y afecciones cutáneas incluyendo, sin limitación, formación de tejido cicatrizante, eczema, dermatitis atópica, dermatitis por
30 contacto, urticaria, esclerodermia, esclerodermia y soriasis. Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar alergias y afecciones respiratorias, incluyendo asma, síndrome de diéstrres respiratorio agudo, fiebre del heno, rinitis alérgica y cualquier enfermedad inflamatoria pulmonar crónica tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los compuestos pueden usarse adicionalmente para tratar la resistencia a esteroides en asma y
35 alergias.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar inflamación asociada con enfermedades autoinmunes incluyendo, sin limitación, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune) y enfermedad de Grave. Los compuestos de la invención pueden usarse para enfermedades infecciosas tales como sepsis, choque séptico, Shigellosis y *Helicobacter pylori*.

Los compuestos puede usarse para tratar enfermedades virales incluyendo herpes simplex tipo 1 (HSV-1), herpes simplex tipo 2 (HSV-2), citomegalovirus, Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección de hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA-ARC o tumor y herpes.

Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles.

Además, los inhibidores de p38 de la presente invención inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (PGHS-2), también conocida como ciclooxigenasa-2 (COX-2). En consecuencia, las afecciones adicionales que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen edema, analgesia y dolor, tal como dolor neuromuscular, migraña, dolor causado por cáncer o cirugía, dolor dental y dolor artrítico. A la vista de su actividad inhibidora de COX-2, los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar el cáncer incluyendo sin limitación cáncer epitelial y adenocarcinoma.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar la isquemia, incluyendo isquemia que resulta de oclusión vascular, infarto cerebral, apoplejía y enfermedades cerebrovasculares relacionadas (incluyendo accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio). En consecuencia, los compuestos pueden usarse para tratar infarto de miocardio, enfermedad de arteria coronaria, IM sin ondas Q, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular, arritmias cardiacas, angina inestable, angina estable crónica, angina de Prinzmetal, alta presión sanguínea, claudicación intermitente, isquemia silenciosa, hipertrofia cardiaca y enfermedad arterial oclusiva periférica (por ejemplo enfermedad arterial periférica, isquemia crítica de pierna, prevención de amputación y prevención de morbilidad cardiovascular tal como IM, apoplejía o muerte).

Adicionalmente, a la vista de su actividad en el tratamiento de la isquemia, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar síntomas o consecuencias producidos a partir de trombosis, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica y síntomas tromboticos o tromboembolicos o consecuencias asociadas con y/o causadas por uno o más de los siguientes: ictus tromboembólico (incluyendo el resultante de fibrilación auricular o de trombo

mural ventricular o aórtico), trombosis venosa (incluyendo trombosis venosa profunda), trombosis arterial, trombosis cerebral, embolia pulmonar, embolia cerebral, trombofilia (por ejemplo, Factor V Leiden y homocisteinemia), síndromes de coagulación y coagulopatías (por ejemplo, coagulación intravascular diseminada), restenosis (por ejemplo, después de lesión arterial inducida de forma endógena o exógena), fibrilación auricular y dilatación ventricular (incluyendo miopatía cardíaca dilatada e insuficiencia cardíaca). Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar síntomas o consecuencias de enfermedades y trastornos ateroscleróticos, tales como enfermedad vascular aterosclerótica, ruptura de placa aterosclerótica, formación de placa aterosclerótica, aterosclerosis de trasplante y aterosclerosis de remodelación vascular. Los compuestos de la invención pueden usarse adicionalmente para tratar síntomas o consecuencias de afecciones trombóticas o tromboembólicas asociadas con cáncer, cirugía, inflamación, infección sistémica, superficies artificiales (tales como endoprótesis vasculares, oxigenadores sanguíneos, derivaciones, orificios de acceso vascular, injertos vasculares, válvulas artificiales; etc.), cardiología quirúrgica tal como angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), inmovilidad, medicación (tal como anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva y heparina), embarazo y pérdida del feto y complicaciones diabéticas incluyendo retinopatía, nefropatía y neuropatía.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para la preservación de tejido, por ejemplo, la preservación de tejido en relación con trasplante de órganos y manipulación quirúrgica. Los compuestos pueden usarse para tratar enfermedades o trastornos en otros tejidos o músculos que estén asociados con afecciones isquémicas y/o para mejorar la fuerza o estabilidad de tejidos y músculos. Por ejemplo, los compuestos pueden usarse para tratar daño celular muscular y necrosis y/o mejorar el rendimiento de los atletas.

Las enfermedades y trastornos adicionales que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen síndrome de intestino irritable, leucemia, trastornos del SNC asociados con isquemia cerebral, tales como infarto cerebral, edema cerebral y similares y enfermedades asociadas con proliferación de células de músculo liso, células del mesangio y fibroblastos. Dichas enfermedades incluyen fibrosis renal, fibrosis hepática, hipertrofia prostática y fibrosis pulmonar.

Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, sin limitación, virus de anemia infecciosa equina; o infecciones retrovirales, incluyendo virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la inmunodeficiencia bovina y virus de la inmunodeficiencia canina.

Cuando se usan en el presente documento las expresiones "afección asociada a p38"

o “enfermedad o trastorno asociada a p38”, cada una pretende abarcar todas las afecciones identificadas anteriormente como si se repitieran en detalle, así como cualquier otra afección que esté modulada por actividad de la cinasa p38.

La presente invención proporciona de este modo compuestos de Fórmula (I) o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento de dichas afecciones. En el tratamiento de afecciones asociadas a cinasa p38, pueden administrarse compuestos de Fórmula (I) solos o en combinación entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados tales como fármacos antiinflamatorios, antibióticos, agentes antivirales, antioxidantes, agentes reductores de colesterol/lípidos, agentes antitumorales incluyendo agentes antiproliferativos y agentes usados para tratar isquemia.

Los ejemplos de otros agentes antiinflamatorios adecuados con los que pueden usarse los compuestos de la invención incluyen aspirina, cromolina, nedocromilo, teofilina, zileutón, zafirlukast, monteleukast, pranleukast, indometacina e inhibidores de lipooxigenasa; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (tales como ibuprofeno y naproxina); inhibidores de TNF- α (tales como tenidap y rapamicina o derivados de los mismos) o antagonistas de TNF- α (por ejemplo, infliximab, enbrel, D2E7, OR1384), moduladores de citocinas (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de TNF-alfa [TACE], inhibidores de la enzima convertidora de Interleucina-1 (ICE), antagonistas del receptor de Interleucina-1), prednisona, dexametasona, Enbrel®, inhibidores de ciclooxigenasa (es decir, inhibidores de COX-1 y/o COX-2 tales como Naproxen®, Celebrex® o Vioxx®), agonistas/antagonistas de CTLA4-Ig (LEA29Y), antagonistas de ligando de CD40, inhibidores de IMPDH (tales con micofenolato [CellCept®] y VX-497), antagonistas de integrina, antagonistas de integrina alfa-4 beta-7, inhibidores de adhesión celular, antagonistas de interferón gamma, ICAM-1, inhibidores de la síntesis de prostaglandina, budesonida, clofazimina, CNI-1493, antagonistas de CD4 (por ejemplo, priliximab), otros inhibidores de proteína cinasa activada por mitógeno p38, inhibidores de proteína tirosina cinasa (PTK), inhibidores de IKK, terapias para el tratamiento de síndrome de intestino irritable (por ejemplo, Zelmac®, Zelnorm® y agentes de apertura Maxi-K® tales como los desvelados en la Patente de Estados Unidos Nº 6.184.231 B1) y otros inhibidores de NF- κ B (tales como calfofostina, AISC y quinoxalinas como se desvelan en la Patente de Estados Unidos Nº 4.200.750); corticoesteroides (tales como beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, flunisolida, dexametasona, prednisona y dexametasona); esteroides disociados; moduladores de receptor de quimocinas, incluyendo antagonistas de receptor CCR1, CCR2, CCR3, CCR4 y CXCR2); inhibidores de fosfolipasa A2 secretora y citosólica, antagonistas de VLA4, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; e inhibidores de la traslocación nuclear, tal como desoxipergualina (DSG).

Para tratar el dolor, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con aspirina, AINE o con agonistas del receptor de 5-HT 1 tales como buspirona, sumatriptán, eletriptán o rizatriptán.

5 Los ejemplos de antibióticos adecuados con los que pueden usarse los compuestos de la invención incluyen β -lactamas (por ejemplo, penicilinas, cefalosporinas y carbopenamas);
inhibidores de β -lactama y lactamasa (por ejemplo, augmentina); aminoglucósidos (por
ejemplo, tobramicina y estreptomina); macrolidas (por ejemplo, eritromicina y acitromicina);
10 quinolonas (por ejemplo, cipro y tequina); péptidos y deoptopéptidos (por ejemplo vancomicina, sinercida y daptomicina) antibióticos basados en metabolitos (por ejemplo, sulfonamidas y trimetoprima); sistemas policíclicos (por ejemplo, tetraciclinas y rifampinas); inhibidores de síntesis de proteínas (por ejemplo, zivox, clorofenicol, clindamicina, etc.); y antibióticos de clase nitro (por ejemplo, nitrofuranos y nitroimidazoles).

Los ejemplos de agentes antivirales adecuados para su uso con los compuestos de la invención incluyen inhibidores basados en nucleósidos, inhibidores basados en proteasa e
15 inhibidores de ensamblaje viral.

Los ejemplos de agentes anti-osteoporosis adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen alendronato, risedronato, PTH, fragmento de PTH, raloxifeno, calcitonina, antagonistas de ligando RANK, antagonistas del receptor sensor de calcio, inhibidores TRAP, moduladores del receptor selectivo de estrógenos (SERM) e inhibidores de AP-1.
20

Los ejemplos de anti-oxidantes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de peroxidación de lípidos tales como probucol, BO-653, Vitamina A, Vitamina E, AGI-1067 y ácido α -lipoico.

Un uso adicional de los compuestos de la presente invención es en combinación con
25 agonistas del receptor de progesterona esteroideo y no esteroideo ("PRA") tales como levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona (MPA).

Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas (incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores de
30 insulina), meglitinidas (por ejemplo repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipicida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, glucovance), tiazolidinedionas (por ejemplo troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas duales de PPAR alfa/gamma, inhibidores de SGLT2, inhibidores de proteína de unión a ácidos grasos (aP2) tales como los desvelados en
35 el documento de Estados Unidos N° de Serie 09/519.079 presentado el 6 de marzo del 2000 y

cedida al presente cesionario, péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1), fosforilasa de glucagón e inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP4).

Además, los compuestos pueden usarse con agentes que aumentan los niveles de AMPc o GMPc en células para obtener un beneficio terapéutico. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden tener efectos ventajosos cuando se usan en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa, incluyendo inhibidores de PDE1 (tales como los descritos en Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 40, páginas 2196-2210 [1997]), inhibidores de PDE2, inhibidores de PDE3 (tales como revicinona, pimobendan u olprinona), inhibidores de PDE4 (tal como rolipram, cilomilast o piclamilast), inhibidores de PDE7 u otros inhibidores de PDE tales como dipiridamol, cilostazol, sildenafilo, denbutilina, teofilina (1,2-dimetilxantina), ARIFLO™ (es decir, ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico), arofilina, roflumilast, C-11294A, CDC-801, BAY-19-8004, cipamfilina, SCH351591, YM-976, PD-189659, mesiopram, pumafentrina, CDC-998, IC-485 y KW-4490.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en combinación con estrategias antineoplásicas y quimioterapias tales como taxol y/o cisplatino. Los compuestos pueden usarse junto con agentes antitumorales tales como paclitaxel, adriamicina, epotilonas, ixabepilona, cisplatino y carboplatino, incluyendo compuestos reivindicados en las Patentes de Estados Unidos N° 6.605.599 y 6.262.094, incorporadas en el presente documento por referencia.

A la vista de su utilidad en el tratamiento de la isquemia, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con agentes para inhibir F_1F_0 -ATPasa, incluyendo efrapeptina, oligomicina, autovertina B, azida y compuestos descritos en la solicitud de patente de Estados Unidos N° de Serie 60/339.108, presentada el 10 de diciembre de 2001 y cedida al presente cesionario; bloqueadores alfa o beta adrenérgicos (tales como propranolol, nadolol, carvedilol y prazosín) o agonistas β -adrenérgicos (tales como albuterol, terbutalina, formoterol, salmeterol, bitolterol, pilbuterol y fenoterol); agentes antiangina tales como nitratos, por ejemplo, nitratos de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de disosorbida y nitrovasodilatadores; agentes antiarrítmicos incluyendo agentes de Clase I (tal como propafenona); agentes de Clase II (propranolol); agentes de Clase III (tal como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes de Clase IV (tales como diltiazem y verapamilo); moduladores del canal de K^+ tales como inhibidores de I_{ACh} e inhibidores de la subfamilia K_v1 de agentes de apertura de canal de K^+ tales como inhibidores de I_{Kur} (por ejemplo, compuestos desvelados en la Solicitud de Estados Unidos N° de Serie 09/729.731, presentada el 5 de diciembre del 2000); y moduladores de unión comunicante tales como conexiones; agentes anticoagulantes o antitrombóticos incluyendo aspirina, warfarina,

ximelagatran, heparinas de bajo peso molecular (tales como lovenox, enoxaparina y dalteparina), agente anti-plaquetarios tal como bloqueadores de GPIIb/GPIIIa, (por ejemplo, abciximab, eptifibatide y tirofiban), antagonistas de receptor de tromboxano (por ejemplo, ifetroban), antagonistas de P2Y₁ y P2Y₁₂ (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina, CS-747 y combinaciones de aspirina/clopidogrel) e inhibidores del Factor Xa (por ejemplo, fondaparinux); y diuréticos tales como inhibidores del intercambio sodio-hidrógeno, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno y amilorida.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con moduladores del perfil lipídico y agentes antiateroscleróticos incluyendo inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, AZ4522, itavastatina [Nissan/Kowa]), ZD-4522 (también conocidos como rosuvastatina, atavastatina o visastatina), pravacol, inhibidores de la escualeno sintetasa, fibratos, secuestrantes de ácido biliar (tales como questran), niacina y combinaciones de niacina/estatina, inhibidores de lipooxigenasa, inhibidores del cotransportador ileal de Na⁺/ácido biliar, inhibidores de ACAT1, inhibidores de ACAT2, inhibidores duales de ACAT1/2, inhibidores de la proteína de transporte de triglicéridos microsomales (tal como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 5.739.135, 5.712.279 y 5.760.246), inhibidores de absorción de colesterol (tales como Zetia®), inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414), agonistas de PPAR-delta, agonistas de PPAR-alfa, agonistas duales de PPAR-alfa/delta, agonistas de LXR-alfa, agonistas de LXR-beta, agonistas duales de LXR alfa/beta y moduladores de SCAP.

La combinación de los compuestos de la invención con otros agentes terapéuticos puede demostrar tener efectos aditivos y sinérgicos. La combinación puede ser ventajosa para mejorar la eficacia de la administración o disminuir la dosificación para reducir los posibles efectos secundarios.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determinen de otro modo por un experto en la materia. En los procedimientos de la presente invención, tal otro u otros agente o agentes terapéuticos pueden administrarse antes de, simultáneamente con o después de la administración de los compuestos de la invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas a cinasa p38 incluyendo afecciones mediadas por TNF- α , IL-1 y/o

IL-8, como se ha descrito anteriormente. Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse mediante el empleo de vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, saporíferos, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las que se conocen bien en la técnica de formulaciones farmacéuticas.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o la cantidad del fármaco a suministrar. La administración tópica generalmente se prefiere para enfermedades relacionadas con la piel y el tratamiento sistemático se prefiere para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de suministro. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas incluyendo jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; vía bucal; vía parenteral, tal como por técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, mediante soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal tal como por pulverización de inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal tal como en forma de supositorios; o por vía liposomal. Pueden administrarse formulaciones individuales de dosificación que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para su liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o liberación prolongada puede conseguirse con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones ejemplares para la administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones ejemplares para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para proporcionar volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y agentes edulcorantes o saporíferos tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, disolventes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía

oral mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, comprimidos o liofilizados. Las composiciones ejemplares pueden incluir diluyentes de rápida disolución tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También pueden incluirse en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión mucosa tal como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa de sodio (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). También pueden añadirse lubricantes, emolientes, saporíferos, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso.

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

Las composiciones ejemplares para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes adecuados no tóxicos parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanediol, agua, solución de Ringer, una solución de cloruro sódico isotónica u otros agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Las composiciones ejemplares para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas habituales pero se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede determinarse por un experto en la materia e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que puede administrarse en una dosis única o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variar y dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y momento de administración, la tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamíferos tales como seres humanos y animales

domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Así pues, cuando se usa en el presente documento el término “paciente”, se pretende que este término incluya todos los sujetos, más preferentemente especies mamíferas, que se ven afectados por la mediación de los niveles de enzima p38.

5 Los compuestos dentro del ámbito de fórmula (I) pueden ensayarse con respecto a su actividad como inhibidores de las enzimas p38 α/β y TNF- α usando los ensayos descritos posteriormente o variaciones de los mismos que están dentro de la experiencia habitual en la técnica. Los compuestos descritos en los ejemplos en el presente documento se han ensayado y muestran actividad como inhibidores de enzimas p38 α/β y TNF- α .

10 **Ensayos Biológicos**

Generación de Cinasas p38

Los ADNc de las isozimas p38 α , β y γ humanas se clonan mediante PCR. Estos ADNc pueden subclonarse en el vector de expresión pGEX (Pharmacia). La proteína de fusión GST-p38 se expresa en *E. coli* y se purifica a partir de sedimentos bacterianos mediante cromatografía de afinidad usando agarosa de glutatión. La proteína de fusión p38 se activa mediante incubación con MKK6 activo de forma constitutiva. La p38 activa se separa de MKK6 por cromatografía de afinidad. La MKK6 activa de forma constitutiva se genera de acuerdo con Raingeaud y col. [Mol. Cell. Biol., 1247-1255 (1996)].

Producción de TNF- α por PBMC Estimuladas con LPS

20 La sangre completa humana heparinizada se obtiene de voluntarios sanos. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se purifican de sangre completa humana por centrifugación con gradiente de densidad Ficoll-Hypaque y se resuspenden a una concentración de 5×10^6 /ml en medio de ensayo (medio RPMI que contiene suero bovino fetal al 10 %). Se incuban 50 μ l de suspensión celular con 50 μ l de compuesto de ensayo (concentración 4X en medio de ensayo que contiene DMSO al 0,2 %) en placas de cultivo tisular de 96 pocillos durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añaden después 100 μ l de LPS (reserva de 200 ng/ml) a la suspensión celular y se incuba la placa durante 6 horas a 37 °C. Después de la incubación, el medio de cultivo se recoge y se almacena a -20 °C. La concentración de TNF- α en el medio se cuantifica usando un kit ELISA convencional (Pharmingen-San Diego, CA). Las concentraciones de TNF- α y valores de CI_{50} para compuestos de ensayo (concentración de compuesto que inhibió la producción de TNF- α estimulada por LPS en un 50 %) se calculan mediante análisis de regresión lineal.

Ensayo de p38

35 Los ensayos se realizan en placas de 96 pocillos de fondo en V. El volumen de ensayo final es de 60 μ l preparado a partir de tres adiciones de 20 μ l de enzima, sustratos (MBP y

ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, NaCl 50 mM y DTT 1 mM). La p38 activada expresada en bacteria se preincuba con compuestos de ensayo durante 10 minutos antes del inicio de la reacción con sustratos. La reacción se incuba a 25 °C durante 45 minutos y se termina mediante la adición de 5 µl de EDTA 0,5 M a cada muestra. La mezcla de reacción se aspira a una tira de filtro prehumedecida usando un colector celular Skatron Micro96 (Skatron, Inc.), después se lava con PBS. La tira de filtro se seca después en un horno microondas durante 1 minuto, se trata con cera de escintilación MeltiLex A (Wallac) y se recuenta en un contador de escintilación Microbeta Modelo 1450 (Wallac). Los datos de inhibición se analizan mediante regresión de mínimos cuadrados no lineales usando Prizm (GraphPadSoftware). La concentración final de reactivos en los ensayos son ATP, 1 µM; [γ -³³P]ATP, 3 nM; MBP (Sigma, N° M1891), 2 µg/pocillo; p38, 10 nM; y DMSO, 0,3 %.

Producción de TNF- α Mediante Ratones Estimulados con LPS

Se inyecta por vía intraperitoneal a los ratones (Balb/c hembra, 6-8 semanas de edad, Harlan Labs; n=8/grupo de tratamiento) lipopolisacárido a 50 µg/kg (LPS; cepa de *E. coli* 0111:B4, Sigma) suspendido en solución salina estéril. Noventa minutos después, se sedan los ratones con inhalación de CO₂:O₂ y se obtiene una muestra de sangre. Se separa el suero y se analiza con respecto a concentraciones de TNF-alfa mediante un ensayo de ELISA comercial según las instrucciones del fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN).

Los compuestos de ensayo se administran por vía oral a diversos tiempos antes de la inyección con LPS. Los compuestos se dosifican como suspensiones o como soluciones en diversos vehículos o agentes solubilizantes.

Abreviaturas

Por facilidad de referencia, en el presente documento, se emplean las siguientes abreviaturas, incluyendo los procedimientos de preparación y Ejemplos que se indican a continuación:

Ph =	fenilo
Bz =	bencilo
t-Bu =	butilo terciario
Me =	metilo
Et =	etilo
Pr =	propilo
Iso-P =	isopropilo
MeOH =	metanol
EtOH =	etanol

EtOAc =	acetato de etilo
Boc =	terc-butiloxicarbonilo
CBZ =	carbobenciloxi, carbobenzoxi o benciloxicarbonilo
DMF =	dimetilformamida
DMF-DMA =	<i>N,N</i> -dimetilformamida dimetil acetal
DMSO =	dimetilsulfóxido
DPPF =	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
HATU =	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il- <i>N,N,N,N'</i> -tetrametiluronio
LDA =	di-isopropilamida de litio
TEA =	triethylamina
TFA =	ácido trifluoroacético
THF =	tetrahidrofurano
KOH =	hidróxido potásico
K ₂ CO ₃ =	carbonato potásico
KOtBu =	t-butóxido potásico
POCl ₃ =	oxicloruro de fósforo
EDC o EDCI =	3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida
DIPEA =	diisopropiletilamina
HOBt=	1-hidroxibenzotriazol hidrato
NBS =	N-bromosuccinamida
NMP =	N-metil-2-pirrolidinona
NaH =	hidruro sódico
NaOH =	hidróxido sódico
Na ₂ S ₂ O ₃ =	tiosulfato sódico
Pd =	paladio
Pd-C o Pd/C =	paladio sobre carbono
min =	minuto(s)
l =	litro
ml =	mililitro
μl =	microlitro
g =	gramo(s)
mg =	miligramo(s)
mol =	moles
mmol =	milimol(es)
mequiv. =	miliequivalente

TA o ta =	temperatura ambiente
MFR =	matraz de fondo redondo
t. ret. =	tiempo de retención de HPLC (minutos)
sat. =	saturado
ac. =	acuoso
TLC =	cromatografía de capa fina
HPLC =	cromatografía líquida de alta resolución
CL/EM =	cromatografía líquida de alta resolución/espectrometría de masas
EM =	espectrometría de masas
RMN =	resonancia magnética nuclear
p.f. =	punto de fusión

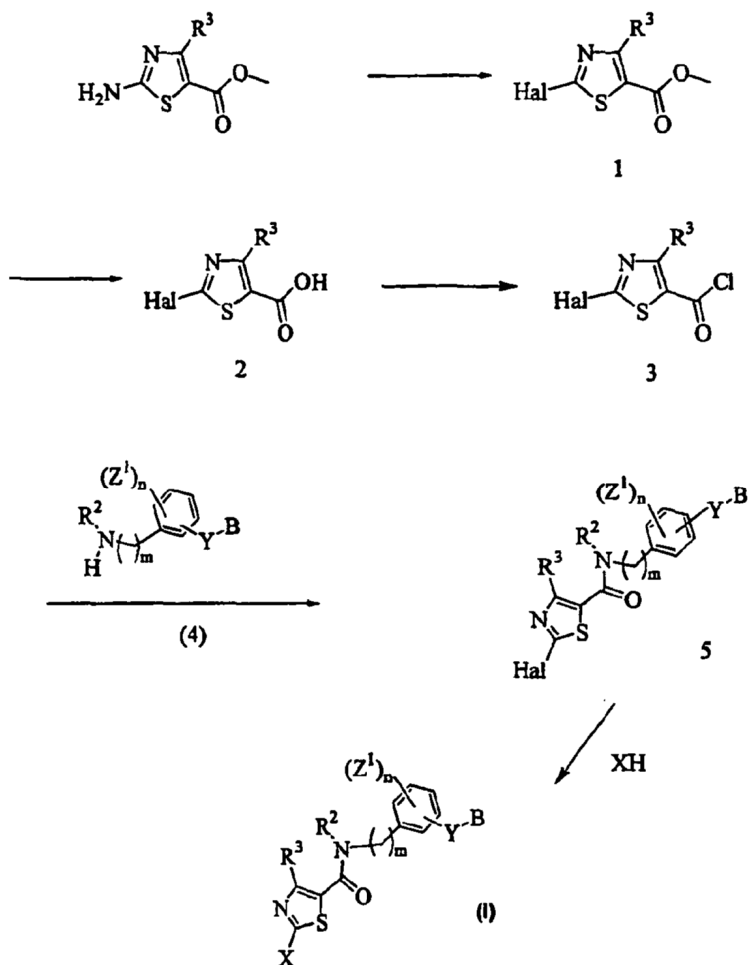
En los Ejemplos, "Condición A de HPLC" se refiere a una columna balística YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, caudal de 4 ml/min, elución con gradiente lineal de 4 min (% de B en Disolvente Inicial = 0; % de B en Disolvente Final = 100), disolvente A = MeOH al 10%/H₂O al 90%/H₃PO₄ al 0,2%.

- 5 "Condición B de HPLC" se refiere a Phenomenex Primesphere 4,6 x 50 mm, caudal de 4 ml/min, elución con gradiente lineal de 2 min (% de B en Disolvente Inicial = 0; % de B en Disolvente Final = 100), disolvente A = MeOH al 10%/H₂O al 90%/TFA al 0,2%, disolvente B = MeOH al 90%/H₂O al 10%/TFA al 0,2%.

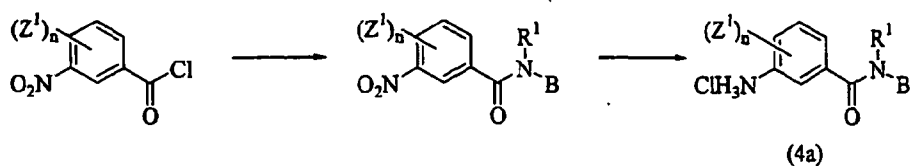
Procedimientos de Preparación

- 10 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los siguientes Esquemas y el conocimiento de un experto en la materia. Los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la materia. En cada uno de los Esquemas 1-9, debe apreciarse que el anillo aromático al que el grupo -Y-B está unido puede ser un anillo fenilo o piridilo.

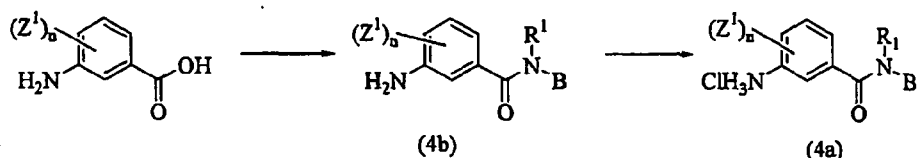
15

Esquema 1

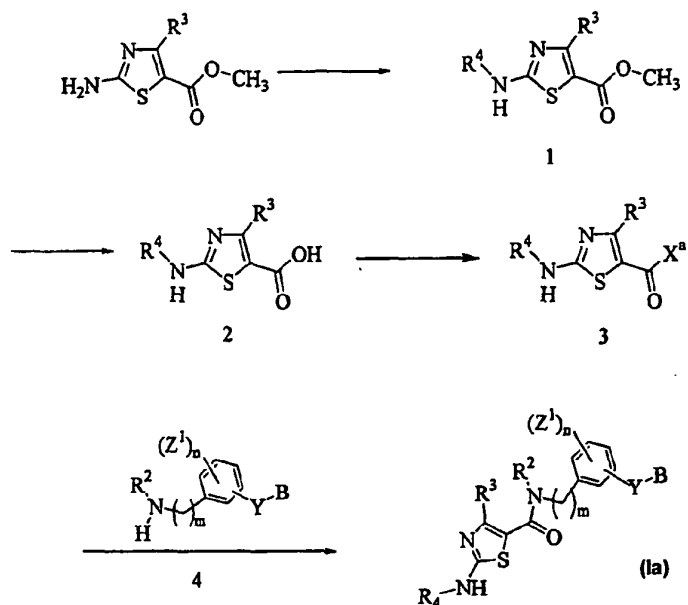
Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 1, haciendo reaccionar un 2-amino tiazol, tal como 2-amino-4-metil-tiazol carboxilato de metilo, con *t*-Bu-nitrito y una fuente de haluro, tal como CuBr_2 , en un disolvente adecuado para producir el compuesto (1). La reacción del compuesto (1) en condiciones normales de saponificación, tales como hidróxido acuoso, produce el compuesto (2). El compuesto (2) puede hacerse reaccionar con agentes de halogenación, tales como SOCl_2 , para producir el compuesto (3). La reacción del compuesto (3) con una base, tal como DIPEA y los compuestos de fórmula (4) produce el compuesto (5). La reacción del compuesto (5) con XH, en la que X es como se define en el presente documento, en un disolvente apropiado, produce los compuestos de Fórmula (Ia). Los compuestos que tienen la fórmula (4) en el Esquema 1 pueden producirse como se muestra en los Esquemas 2 y 3.

Esquema 2

Los compuestos (4a) pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 2 1) haciendo reaccionar un cloruro de 3-nitro-benzoilo y una amina NHBR^1 en CH_2Cl_2 para dar un intermedio nitro; 2) haciendo reaccionar el intermedio nitro en condiciones de reducción, tales como gas hidrógeno y un catalizador, en un disolvente para producir un intermedio anilina; y 3) haciendo reaccionar este intermedio de anilina con HCl para producir los compuestos (4a) en forma de una sal clorhidrato.

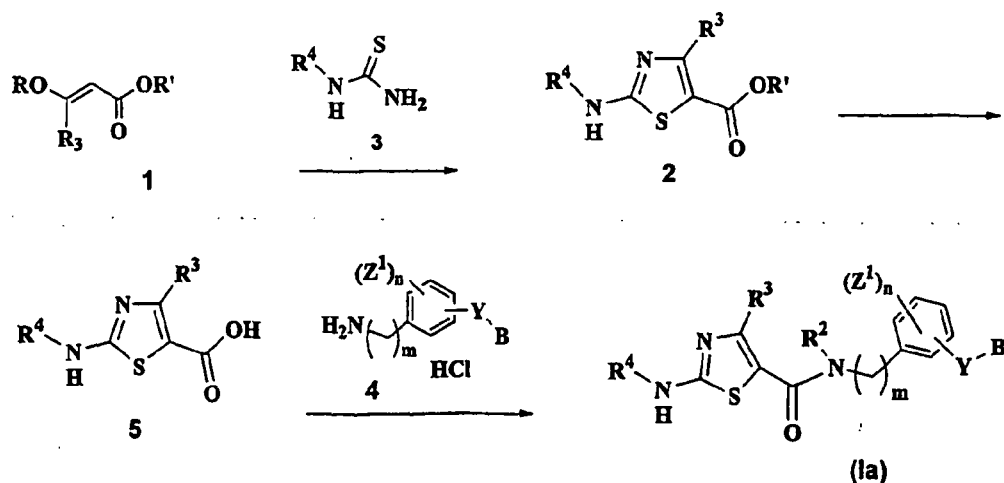
Esquema 3

Como alternativa al Esquema 2, los compuestos (4a) y el compuesto (4b) pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 3, haciendo reaccionar un ácido 3-amino-benzoico y una amina NHBR^1 con un agente de acoplamiento, tal como EDC/HOBt, en un disolvente adecuado para preparar la anilina (4b) y haciendo reaccionar esta anilina (4b) con HCl para producir el compuesto (4a) en forma de una sal clorhidrato.

Esquema 4a

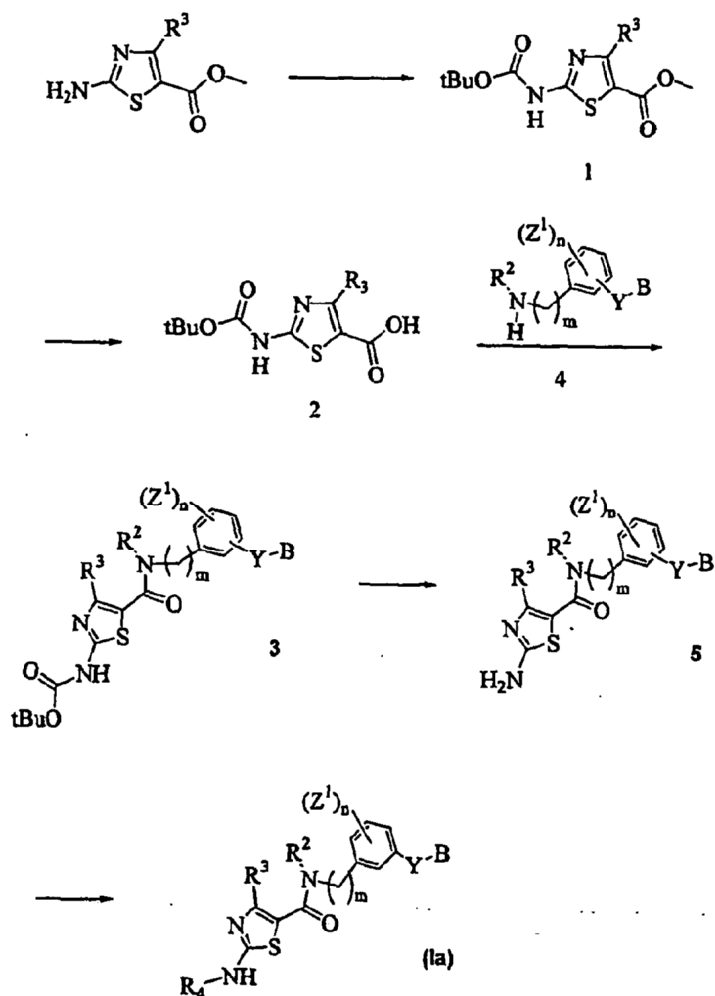
Los compuestos de Fórmula (Ia) (en la que X de fórmula I es $-NHR^4$) pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 4a, haciendo reaccionar un 2-amino-tiazol, tal como 2-amino-4-metil-tiazol carboxilato de metilo, con diversos reactivos para producir el Compuesto (1). La reacción del compuesto (1) en condiciones normales de saponificación produce el compuesto (2). El compuesto (2) puede reaccionar con un agente de activación (tal como $SOCl_2$, HATU o EDCI/HOBt) para producir el compuesto (3). La reacción del compuesto (3) con el compuesto (4) produce los compuestos de Fórmula (Ia).

Esquema 4b



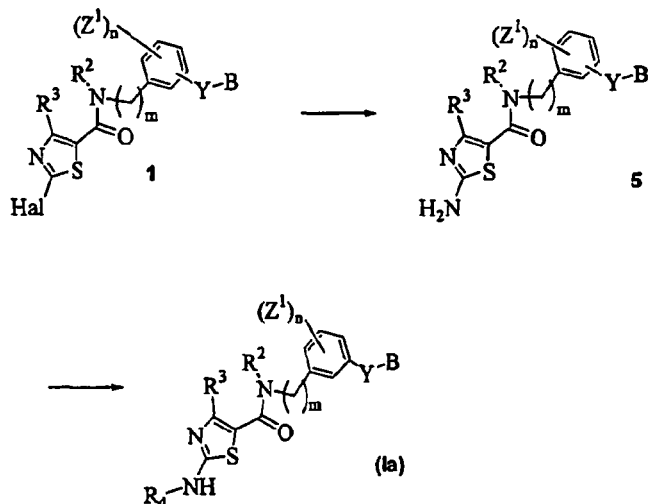
En el Esquema 4b, se hace reaccionar β -alcoxiacetato de alquilo (1), preferentemente β -etoxiacrilato de etilo, mediante la adición de un reactivo de halogenación, tal como NBS, en presencia del compuesto (3), en un disolvente o sistema de disolventes apropiado, para producir el éster (2). Véase, por ejemplo, Zhao y col., *Tetrahedron Lett.*, Vol 42 (2001) en págs. 2101-2102. La reacción del compuesto (2) en condiciones normales de saponificación, después del tratamiento con una base, tal como NaOH en un disolvente o sistema de disolventes apropiado, produce el compuesto (5). El compuesto (5) puede hacerse reaccionar con el compuesto (4) como se muestra en otros esquemas (por ejemplo, los Esquemas 4a, 5) para producir los compuestos de fórmula (Ia).

Esquema 5



Los compuestos de Fórmula (Ia), en la que X es $-NHR^4$ también pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 5, haciendo reaccionar un 2-amino-tiazol, tal como 2-amino-4-metil-tiazolcarboxilato de metilo, con diversos reactivos, tales como dicarbonato de *tert*-Bu, para producir el compuesto (1). La reacción del compuesto (1) en condiciones de saponificación, tales como hidróxido acuoso, produce el compuesto (2). El compuesto (2) puede hacerse reaccionar con el compuesto (4), por ejemplo, en presencia de HATU/DIPEA o EDCI/HOBt, para producir el compuesto (3). El compuesto (3) puede hacerse reaccionar con ácido para producir el compuesto (5) que puede hacerse reaccionar con diversos reactivos para producir los compuestos de Fórmula (Ia).

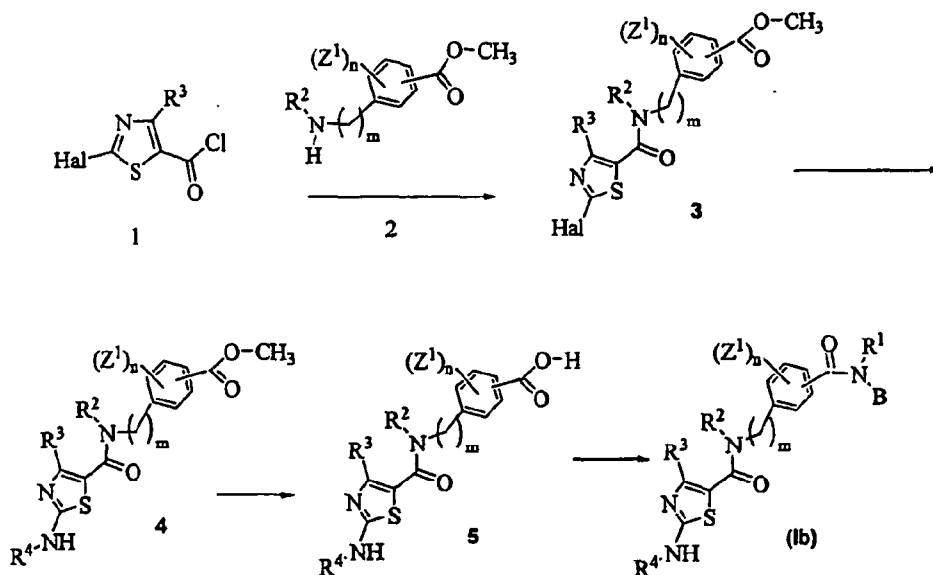
Esquema 6



Como alternativa, los compuestos de Fórmula (Ia) pueden prepararse como se describe en el Esquema 6, haciendo reaccionar el compuesto (1) (Compuesto 5 del Esquema 1) con NH_3 para dar el compuesto (5). La reacción del compuesto (5) con diversos reactivos, como en el Esquema 5, produce los compuestos de Fórmula (Ia). Los reactivos que pueden incluirse en la reacción del compuesto (5) para producir los compuestos de Fórmula (Ia) son haluros de alquilo y arilo, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, cloruros de ácido, cloruros de sulfonilo, cloroformatos e isocianatos.

10

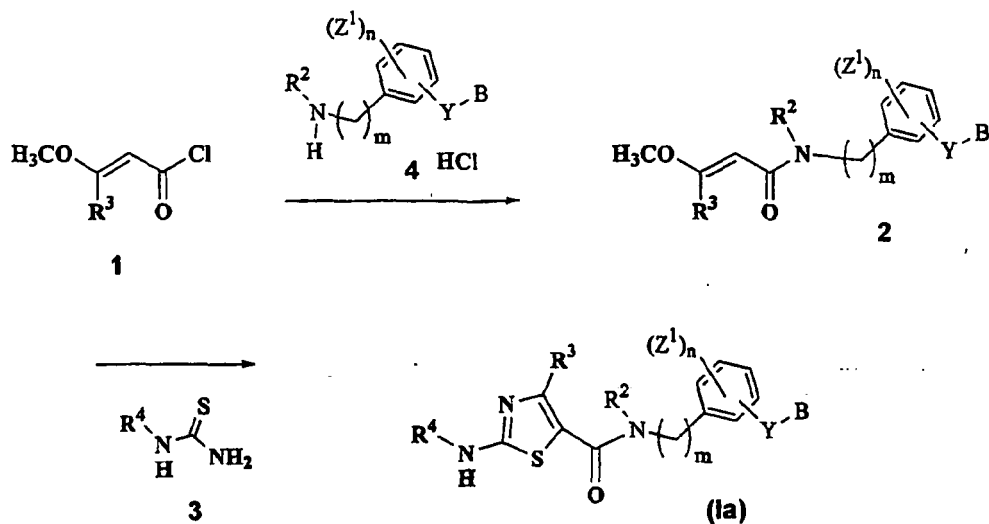
Esquema 7



Como alternativa, los compuestos de Fórmula (Ib) (Y es $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1$) pueden prepararse como se describe en el Esquema 7, haciendo reaccionar el compuesto (1) con el compuesto (2) para producir el compuesto (3). La reacción del compuesto (3) con H_2NR^4 produce el

compuesto (4), y la reacción del compuesto (4) en condiciones normales de saponificación produce el compuesto (5). La reacción del compuesto (5) con diversos grupos de NHBR^1 produce los compuestos de Fórmula (Ib).

Esquema 8

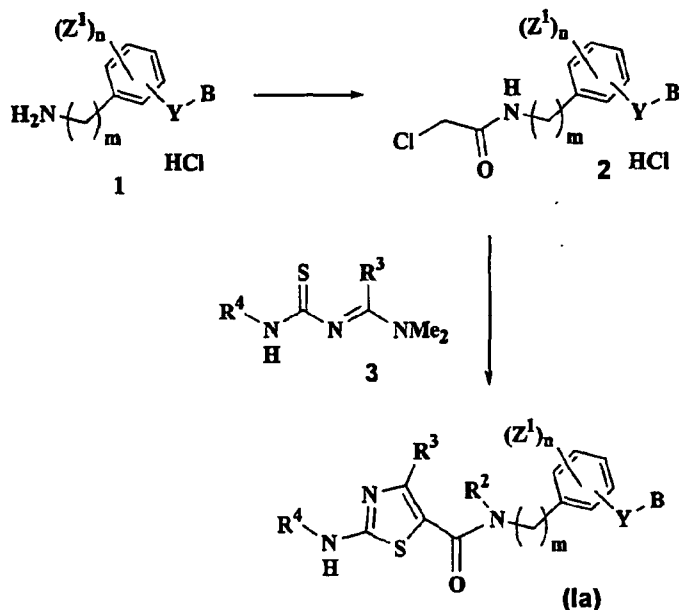


5

Los compuestos de fórmula (1a) también pueden prepararse como se muestra en el Esquema 8, puede hacerse reaccionar cloruro de 3-metoxiacriloxilo con los compuestos de fórmula (4), en un disolvente adecuado, para producir los compuestos (2). Los compuestos (2) pueden ciclarse mediante la adición de un reactivo de halogenación, tal como NBS en presencia del compuesto de tiourea (3), en un disolvente o mezcla de disolventes adecuada, para producir los compuestos de fórmula (1a). El compuesto (3) está disponible en el mercado o puede producirse mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, por reacción de la amina apropiada en isotiocianato de benzoílo en cloroformo seguido de tratamiento con una base, tal como NaOH en un disolvente, tal como MeOH.

15

Esquema 9

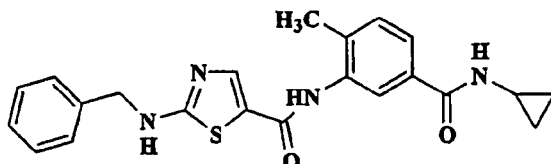


Como alternativa, pueden prepararse compuestos que tienen la fórmula (1a) como se muestra en el Esquema 9. Los compuestos (1) pueden tratarse con haluro de haloacetilo, tal como cloruro de cloroacetilo en presencia de una base y un disolvente o mezcla de disolventes adecuada para producir los compuestos (2). La reacción del compuesto (2) con el compuesto de N,N-dimetilaminotiourea en un disolvente adecuado produce los compuestos de fórmula (1a). Pueden prepararse compuestos de dimetilaminotiourea (3) haciendo reaccionar los compuestos de tiourea que se han mostrado en el Esquema 8a (es decir, los compuestos 3 del Esquema 8a) con DMF-DMA en un disolvente apropiado, tal como EtOH.

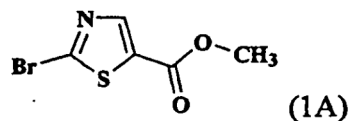
Ejemplos

La invención se describirá ahora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos de preparación, que son realizaciones preferidas de la invención. Las condiciones de HPLC son como se han expuesto en las Abreviaturas anteriores. Estos ejemplos son ilustrativos en lugar de limitantes. Pueden existir otras realizaciones que están dentro del espíritu y alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1



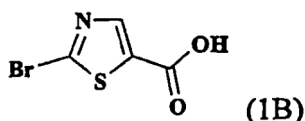
1A.



Una solución de 2-amino-5-tiazolil carboxilato de metilo (10 g, 63 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se enfrió internamente a -5°C . A esta solución se le añadió CuBr_2 (17 g, 76 mmol) seguido de la adición gota a gota de nitrito de *terc*-butilo (10 ml, 76 mmol). La solución se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante un total de 16 h. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con HCl 0,5 N (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, dando el compuesto **1A** en forma de un sólido de color amarillo pálido (12,6 g, rendimiento del 90%). RMN ^1H : (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,16 (s, 1H), 3,91 (s, 3H); CLEM 223,7 (M+H); tr de HPLC 2,65 min (Condición A).

10

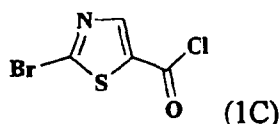
1B.



A una solución del compuesto **1A** (4,0 g, 18 mmol) en MeOH (20 ml) a 0°C se le añadió NaOH al 10% (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La reacción se neutralizó con HCl 1 N, y el MeOH se retiró en el evaporador rotatorio. Los sólidos precipitados se agitaron vigorosamente durante 2 h, se filtraron y se lavaron con agua fría, dando el compuesto **1B** (3,2 g, rendimiento del 85%). CLEM 207,7 (M+H); tr de HPLC 1,9 min.

15

1C.

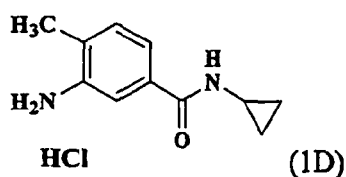


A una solución del compuesto **1B** (210 mg, 0,94 mmol) en acetato de etilo (3 ml) a temp. ambiente se le añadieron DMF (0,017 ml) y SOCl_2 (0,11 ml, 1,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y los volátiles se retiraron en un evaporador rotatorio, dando el compuesto **1C** que se usó sin purificación adicional en la Etapa **1E**, a continuación.

20

25

1D.

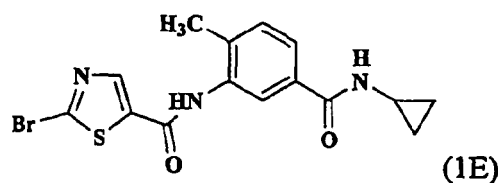


Una solución de cloruro de 4-metil-3-nitrobenzoílo (69 g, 0,36 mol) en CH_2Cl_2 (400 ml) se enfrió a 0°C y después se añadió lentamente TEA (53 ml, 0,38 mol). Se añadió una solución de ciclopropil amina (25 g, 0,44 mol) en CH_2Cl_2 durante 45 minutos mientras que la temperatura interna de la reacción se mantenía por debajo de 5°C . La reacción se agitó durante 1 h y después se transfirió a un embudo de decantación con 300 ml más de CH_2Cl_2 . Después, se lavó con HCl ac. al 5% (500 ml) y salmuera (250 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Los sólidos en bruto se disolvieron en EtOH caliente (aprox. 10 ml/g en bruto). Se añadió carbono decolorante y la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró de nuevo, produciendo un producto sólido en bruto. RMN ^1H : (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,44 (s a, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 0,82 (m, 2H), 0,59 (m, 2H); CLEM 221,1 (M+H); tr de HPLC 2,71 min.

A una suspensión del sólido en bruto anterior (90 g, 0,41 mol) en 1/1 de EtOH/EtOAc (600 ml) se le añadieron 200 ml más de EtOH caliente para facilitar la solubilización del compuesto. A esta solución se le añadió Pd al 5%-C (9 g, húmedo, de tipo Degussa) y la mezcla se puso en una atmósfera de hidrógeno (310,26 kPa (45 psi)) en un agitador Parr. El hidrógeno se recargó a los 10 minutos y a los 30 minutos. La reacción se agitó durante 1 h y después se filtró a través de celite. El filtro se aclaró con EtOH (2 x 200 ml) y se concentró, dando un aceite que solidificó después de un periodo de reposo. A una solución del aceite solidificado (155 g, 0,81 mol) en EtOH absoluto (1,55 l) a 0°C se le añadió gota a gota HCl (70 ml, 12 N), mientras la temperatura interna se mantenía por debajo de 5°C . La solución se agitó a 0°C durante 4 h y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOH frío (2 x 125 ml). Los sólidos se recogieron y se secaron al vacío durante 15 h, dando el compuesto **1D** (162 g, rendimiento del 87%) en forma de un sólido cristalino de color blanco. RMN ^1H (DMSO-D_6 , 400 MHz) δ 9,5 (s a, 2 H), 8,27 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 0,45 (m, 2H), 0,34 (m, 2H); CLEM 191,1 (M+H); tr de HPLC 0,58 min, YMC S5 ODS-A 4,6 x 50 mm, grad. de 4 min, de MeOH al 10%/H₂O a MeOH al 90%/H₂O (H₃PO₄ al 0,2%).

30

1E.

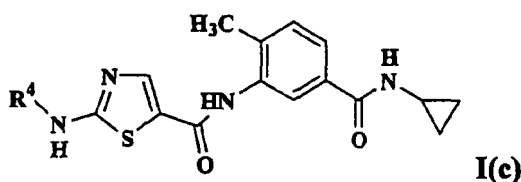


A una solución del compuesto **1C** (3,2 g, 14,4 mmol) y el compuesto **1D** (3,4 g, 15,1 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0°C se le añadió TEA (4,5 ml, 32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C y después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. Se añadió EtOH (100 ml) y la reacción se agitó durante 30 min seguido de la adición de NaHCO₃ (ac. sat., 20 ml) y agua (100 ml). La agitación se continuó durante 2 h y los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se lavaron con agua, dando el compuesto **1E** (4,1 g, rendimiento del 75%).

10 **1F. Ejemplo 1**

A una solución del compuesto **1E** (20 mg, 0,05 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió bencil amina (0,023 ml, 0,21 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto precipitó de agua, dando el Ejemplo 1 (17 mg, rendimiento del 79%). CLEM 407,2 (M+H); tr de HPLC 3,21 min.

15 **Ejemplos 2-37**



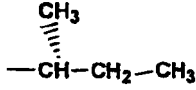
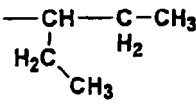
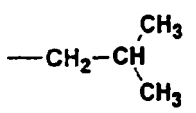
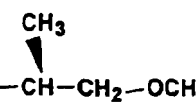
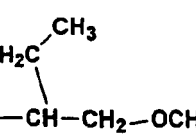


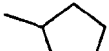
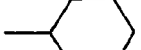
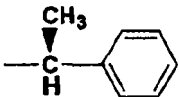
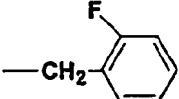
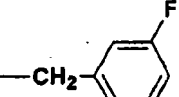
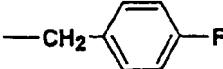
Se prepararon compuestos que tienen la fórmula I(c) anterior, en la que R⁴ tiene los valores expuestos en la Tabla 1, siguiendo el mismo procedimiento o similar al que se ha descrito para el Ejemplo 1, con la excepción de que en la Etapa 1F se usó una amina apropiada en lugar de bencil amina.

TABLA 1

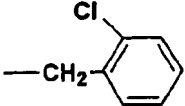
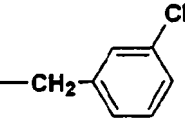
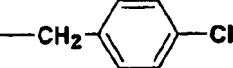
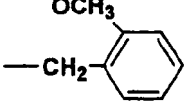
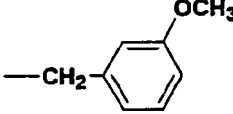

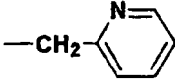
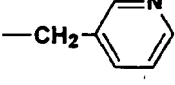
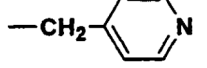
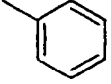
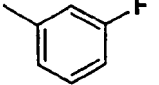
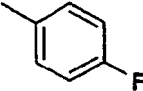
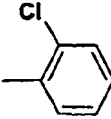
Ejemplo Nº	R ⁴	Datos de EM/HPLC
2	H	317,2, 1,83
3	CH ₃	331,1, 2,18
4	-CH ₂ -CH ₃	345,1, 2,42
5	-(CH ₂) ₂ CH ₃	359,2, 2,72
6	-CH-(CH ₃) ₂	359,2, 2,63

20

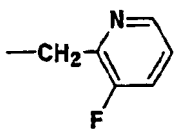
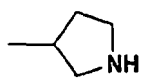
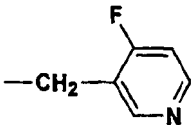
(cont.)

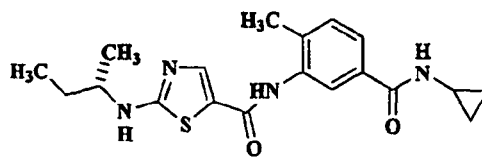
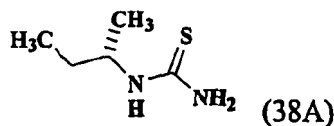
Ejemplo N°	R ⁴	Datos de EM/HPLC
7		373,3, 3,50
8		387,2, 2,51
9		373,2, 2,98
10		389,1, 2,65
11		476,2, 3,50
12	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	375,2, 2,48
13		357,1, 2,64
14		371,1, 2,89
15		385,2, 3,00
16		399,1, 3,24
17		421,2, 3,31
18		425,1, 3,29
19		425,1, 3,32
20		425,1, 3,31

(cont.)

Ejemplo Nº	R ⁴	Datos de EM/HPLC
21		441,1, 3,49
22		441,1, 3,57
23		441,1, 3,57
24		437,2, 3,27
25		437,2, 3,27
26		437,2, 3,22
27		408,0, 2,80
28		408,0, 2,08
29		408,0, 2,06
30		393,2, 3,44
31		411,0, 3,61
32		411,2, 3,52
33		427,0, 3,52

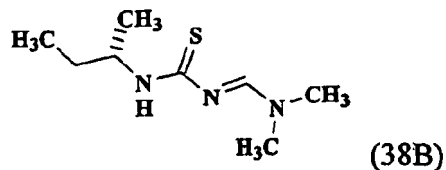
(cont.)

Ejemplo Nº	R ⁴	Datos de EM/HPLC
34		426,1, 2,83
35		386,1, 1,98
36	-(CH ₂) ₂ OH	361,1, 2,23
37		426,1, 2,83

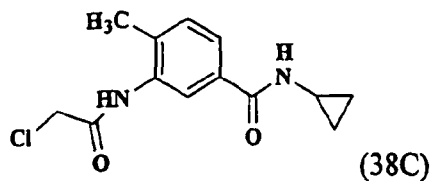
Ejemplo 38**38A.**

5

A una solución de *S*-sec-butil-amina (7,31 g, 0,1 mol) en cloroformo (80 ml) a 0°C se le añadió lentamente isotiocianato de benzoílo (13,44 ml, 0,1 mol). La mezcla se dejó calentar a 10°C y se agitó durante 10 min. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH (80 ml). A esta solución se le añadió una solución acuosa (10 ml) de NaOH (4 g, 0,1 mol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h más. Después, el MeOH se eliminó a presión reducida y el residuo se agitó en agua (50 ml). El precipitado se recogió por filtración al vacío y se secó, proporcionando *S*-1-sec-butil-tiourea (**38A**) (12,2 g, rendimiento del 92%). p.f. 133-134°C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ 7,40 (s, 1H), 7,20 (s a, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 1,41 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H); RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-D₆) δ 182,5, 50,8, 28,8, 19,9, 10,3; EMBR *m/z* 133,2 (M+H); Anál. Calc. para C₅H₁₂N₂S: C, 45,41; H, 9,14; N, 21,18; S, 24,25. Encontrado: C, 45,49; H, 8,88; N, 21,32; S, 24,27.

38B.

A una solución de **38A** (13,2 g, 0,1 mol) en EtOH (200 ml) se le añadió DMF-DMA (16 ml, 0,12 mol). La solución se calentó a 73°C durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml). La impureza insoluble se desechó por filtración al vacío. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en hexano, proporcionando *S*-1-*sec*-butil-3-dimetilaminometilen-tiourea (**38B**) (18,3 g, rendimiento del 98%). p.f. 69-70°C; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), mezcla de isómeros ~3:2: isómero principal δ 8,85 (s, 1H), 6,56 (s a, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,49 (m, 2H); 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,7 Hz, 3H); isómero secundario δ 8,81 (s, 1H), 6,56 (s a, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,60 (m, 2H); 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7,7 Hz, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (191,9, 191,7), (164,0, 163,0), (52,1, 51,1), 41,7, (36,1, 35,9), (30,1, 29,6), (20,5, 19,9), (10,9,10,8); EMBR m/z 188,33 (M+H); Anál. Calc. Para C₈H₁₇N₃S: C, 51,29; H, 9,14; N, 22,43; S, 17,12. Encontrado: C, 51,15; H, 9,21; N, 22,49; S, 17,14.

38C.

A una suspensión de clorhidrato de 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida (Compuesto **1D**, 22,7 g, 0,1 mol) en acetona (200 ml) se le añadió 4-metilmorfolina (42,4 ml, 0,3 mol). La solución se enfrió a -20°C y se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (12 ml, 0,15 mol). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min antes de inactivarse con H₂O (200 ml). El precipitado se formó se recogió por filtración al vacío y se secó, proporcionando 3-(2-cloro-acetilamino)-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida (**38C**) (25,3 g, rendimiento del 95%). p.f.: descomp. a 150°C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,39 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 0,66 (m, 2H), 0,56 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-D₆) δ: 167,2, 165,4, 136,0, 135,8, 132,8, 130,5, 124,8, 124,7, 43,4, 23,4, 18,1, 6,0; Anál. Calc. para C₁₃H₁₅ClN₂O₂: C, 58,54; H, 5,66; N, 10,50; Cl, 13,29. Encontrado: C, 53,72; H, 5,95; N, 9,65; Cl, 13,52.

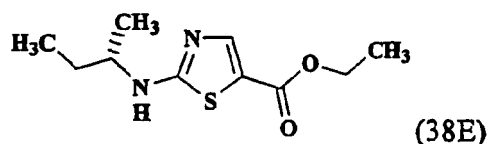
38D. Ejemplo 38

Una solución del compuesto **38B** (18,7 g, 0,1 mol) y **38C** (26,7 g, 0,1 mol) en MeOH

(100 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 6 h y después se inactivó con agua. El precipitado se purificó por cristalización en EtOH (carbono activo) y el sólido se agitó en agua a 95°C durante 4 h. El compuesto puro final se recogió por filtración al vacío y se secó, proporcionando el Ejemplo 38. RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ: 0,55 (m, 2 H) 0,66 (td, J = 7,01, 4,67 Hz, 2 H) 0,87 (t, J = 7,42 Hz, 3 H) 1,14 (d, J = 6,60 Hz, 3 H) 1,51 (m, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,83 (m, 1H) 3,62 (m, J = 13,33, 6,87, 6,74 Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 8,25 Hz, 1H) 7,60 (dd, J = 8,25, 1,65 Hz, 1H) 7,73 (d, J = 1,10 Hz, 1H) 7,89 (s, 1H) 8,10 (d, J = 7,70 Hz, 1H) 8,37 (d, J = 3,85 Hz, 1H) 9,61 (s, 1H); RMN ¹³C (500 MHz, DMSO) δ: 5,65, 10,32, 17,88, 19,70, 23,02, 28,60, 51,96, 120,07, 124,47, 125,55, 130,06, 132,30, 136,06, 137,11, 143,06, 159,72, 166,82, 171,21; m/z 373,20 [M+H]; Anál. Calc. para C₁₉H₂₄N₄O₂S·H₂O: C, 58,44; H, 6,71; N, 14,35; S, 8,210. Encontrado: C, 58,44 ; H, 6,47; N, 14,37; S, 8,18.

Procedimientos alternativos para producir el Ejemplo 38

38E.



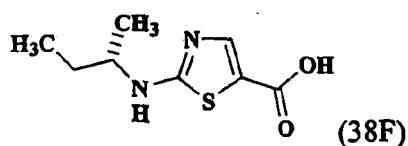
15 38E.1.

Una solución de β-etoxiacrilato de etilo (14,2 ml, 98 mmol) en dioxano (40 ml) y agua (40 ml) se enfrió a -8°C, se añadió NBS (19,2 g, 108 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temp. ambiente. La solución se agitó a temp. ambiente durante 1 h, se añadió S-1-sec-butil-tiourea (Compuesto **38A**, 13 g, 98 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 5 h. La solución se enfrió con hielo, se añadió NH₄OH (45 ml) y después las fases orgánicas se extrajeron con acetato de etilo (500 ml, después 2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite pegajoso que se usó sin purificación adicional.

38E.2.

25 Como alternativa a la Etapa **38E.1**, el compuesto **38E** se preparó calentando una solución del compuesto **38B** (509 mg, 2,7 mmol) y bromoacetato de etilo (0,32 ml, 2,7 mmol) en EtOH (10 ml) durante 30 minutos a 75°C. La solución se enfrió, se concentró, dando un aceite pegajoso y se usó directamente en la siguiente etapa.

38F.

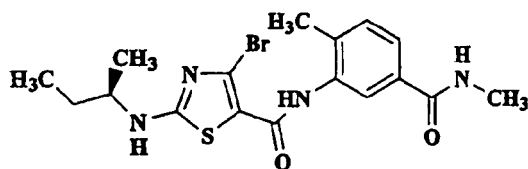


A una solución del compuesto **38E** (2,7 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (3 ml) se le añadió NaOH 1 N (8 ml) y la reacción se calentó a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y se acidificó con HCl 1 N a pH 4-5. Los sólidos se agitaron durante 1 h, se filtraron y se aclararon con agua (2 x), dando, después de secar, el compuesto **38F** (463 mg, rendimiento 85%) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,62 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-D₆) δ 172,5, 163,1, 147,7, 115,4, 52,3, 28,8, 19,9, 10,6; EMBR *m/z* 201,1 (M+H).

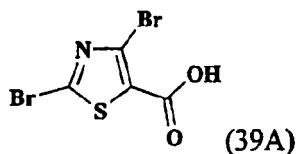
38G. Ejemplo 38

Una solución del compuesto 38F se hizo reaccionar con clorhidrato de 3-amino-N-ciclopropil-4-metilbenzamida, produciendo el Ejemplo 38, siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 129D, usando EDC, HOBT y DMF.

Ejemplo 39

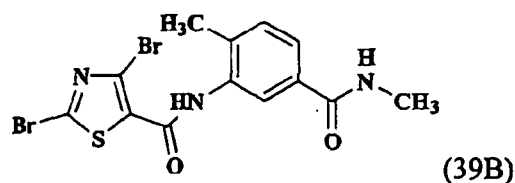


15 **39A.**



A una solución de LDA (4,35 mmol) en THF (30 ml) a -78°C se le añadió una solución de 2,4-dibromotiazol (1,0 g, 3,95 mmol) en THF (20 ml) a través de una cánula durante 5 min. Se pasó gas CO₂ seco a través del recipiente de reacción y la mezcla de reacción se dejó calentar a -60°C. La reacción se agitó a esta temperatura mientras se mantenía el barrido de CO₂ durante 40 min. Después, la reacción se dejó calentar lentamente a ta y se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió con HCl al 10%, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se concentraron, dando el producto en bruto, el compuesto 39A (0,85 g, rendimiento del 75%).

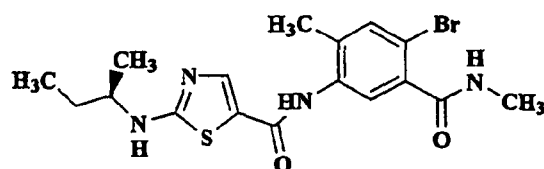
25

39B.

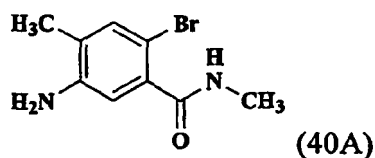
A un MFR de 15 ml se le añadieron el ácido **39A** (131 mg, 0,46 mmol), 2-metil-5-metilcarboxamido-anilina (114 mg, 0,57 mmol), HATU (223 mg, 0,57 mmol) y NMP (1 ml) seguido de DIPEA (99 μ l, 0,57 mmol) y el recipiente de reacción se calentó a 50°C durante 5 h. Se añadió más cantidad de HATU (55 mg) y el calentamiento continuó durante 2 h a 55-60°C. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a ta. Se añadió NaHCO₃ acuoso para preparar la solución básica seguido de dilución con agua (5 ml). Los productos sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con agua, dando, después del secado, el compuesto **39B** (161 mg, rendimiento del 82%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 10,17 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H); tr de HPLC 3,30 min, pureza del 98,9% (Condición A).

39C. Ejemplo 39

El Ejemplo 39 se preparó a partir del compuesto **39B** siguiendo el procedimiento general que se ha descrito para el Ejemplo 1 (Esquema 1), Etapa 1F. CLEM 459,1/460,1 (M+MeOH); tr de HPLC 3,72 min, pureza del 99,5% (Condición A).

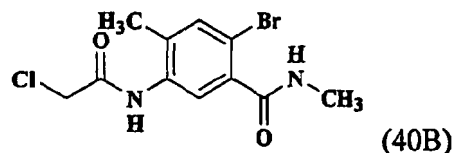
Ejemplo 40

20 40A.



A una solución de 2-metil-5-metilcarboxamido-anilina (165 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C se le añadió NBS (180 mg, 1 mmol). La solución se agitó durante 10 minutos y se añadió lentamente agua (20 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando un aceite. El residuo se purificó sobre gel de sílice (de EtOAc al

50%/heptano a EtOAc al 75%/heptano y finalmente EtOAc al 100%), dando 270 mg del compuesto **40A**. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,22 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,11 (s a, 1H), 3,00 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H); tr de HPLC 1,05 min, pureza del 99,9% (Condición A).

40B.

5

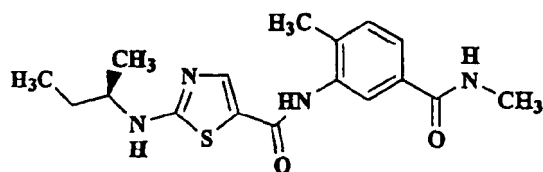
A una solución del compuesto **40A** (94 mg, 0,38 mmol) en acetona (4 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (68 µl, 0,39 mmol) seguido de cloruro de 2-cloroacetilo (31 µl, 0,39 mmol). La solución se agitó durante 60 min y se añadió otra alícuota de cloruro de 2-cloroacetilo (4 µl). Se añadió agua (94 ml) y la acetona se retiró al vacío. Los sólidos se agitaron rápidamente durante 1 h, se filtraron y se lavaron con agua, dando el compuesto **40B** (104 mg, rendimiento del 84%). RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,28 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,01 (s a, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,01 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H); CLEM 320,99 (M+H); tr de HPLC 2,38 min, pureza del 98,8% (Condición A).

10

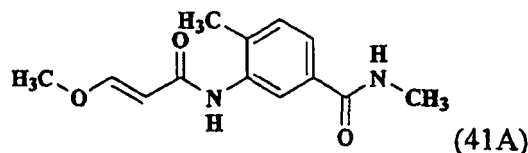
40C. Ejemplo 40

El compuesto del Ejemplo 40 se preparó usando el compuesto **40B** y los procedimientos descritos para el Ejemplo 38 (87 mg, rendimiento del 83%). RMN ¹H: (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 9,56 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,73 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H); CLEM 427,1 (M+2H); tr de HPLC 3,14 min, pureza del 99,8% (Condición A).

20

Ejemplo 41

41A.



25

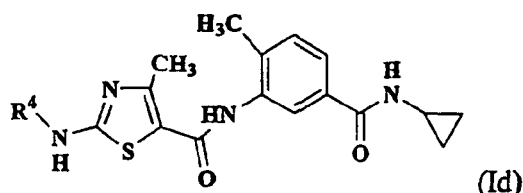
A una solución de clorhidrato de 3-amino-N-metil-4-metilbenzamida (1,0 g, 5 mmol) en

acetona (10 ml) a 0°C se le añadió gota a gota piridina (1,2 ml, 15 mmol) mediante una jeringa. Se añadió cloruro de 3-metoxiacrililoilo (0,72 ml, 6,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió gota a gota HCl 1 N (1,5 ml) mediante una pipeta. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y después se añadió agua (8,5 ml) mediante un embudo de adición. La acetona se retiró al vacío y la solución resultante se agitó durante 4 h. La cristalización comenzó en 15 min. Después de agitar durante 4 h, el recipiente se enfrió en un baño de hielo durante 30 min, se filtró y se aclaró con agua enfriada con hielo (2 x 3 ml), dando el compuesto **41A** (0,99 g, rendimiento del 78%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,95 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,54 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,03 (s, 3H); tr de HPLC 2,28 min (Condición A).

41B. Ejemplo 41

A un MFR de 50 ml que contenía el compuesto **41A** anterior (0,5 g, 2,0 mmol) se le añadieron THF (2,5 ml) y agua (2 ml) seguido de NBS (0,40 g, 2,22 mmol) y la solución se agitó durante 90 min. Se añadió R-sec-butiltiourea (267 mg, preparada como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 38 para S-1-sec-butil-tiourea [**38A**]) y la solución se calentó a 75°C durante 8 h. Se añadió NH₄OH conc. para ajustar el pH a 10 seguido de la adición de EtOH (15 ml). Se añadió agua (15 ml) y la suspensión se agitó durante 16 h, se filtró y se lavó con agua, dando el Ejemplo 41 en forma de un sólido de color pardo claro (0,48 g, rendimiento del 69%, pureza del 98%). EM 347,1; HPLC 2,59.

Ejemplos 42-66



Los compuestos que tienen la fórmula (Id), en la que R⁴ tiene los valores expuestos en la Tabla 2, se prepararon siguiendo el mismo procedimiento o similar al que se ha descrito para el Ejemplo 1, con la excepción de que en la Etapa 1A se usó 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo en lugar de 2-amino-5-tiazolil-carboxilato de metilo.

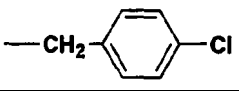
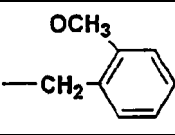
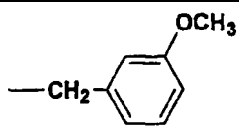
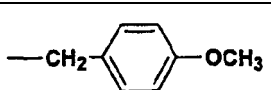
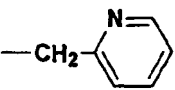
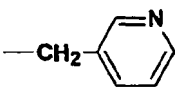
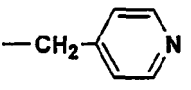
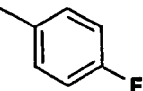
TABLA 2

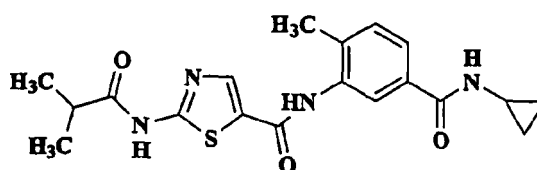
Ejemplo Nº	R ⁴	Datos EM/HPLC
42	-CH ₂ -CH ₃	359,2, 2,34
43	-(CH ₂) ₂ CH ₃	373,3, 2,56
44	-CH-(CH ₃) ₂	373,2, 2,49

(cont.)

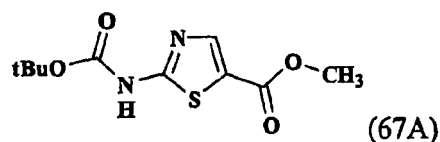
Ejemplo Nº	R ⁴	Datos EM/HPLC
45		387,2, 2,74
46		387,2, 2,83
47	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	389,2, 2,39
48		371,2, 2,50
49		385,2, 2,74
50		399,2, 2,84
51		413,1, 3,08
52		421,1, 3,13
53		435,2,3,22
54		439,2, 3,21
55		439,1, 3,28
56		439,1, 3,23
57		455,2, 3,46
58		455,1, 3,52

(cont.)

Ejemplo Nº	R ⁴	Datos EM/HPLC
59		455,1, 3,51
60		451,2, 3,14
61		451,1, 3,18
62		451,1, 3,12
63		422,1, 2,32
64		422,1, 2,17
65		422,0, 2,16
66		425,1, 3,58

Ejemplo 67

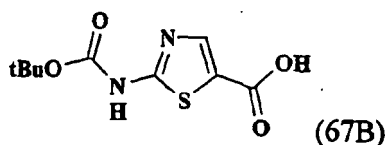
67A.



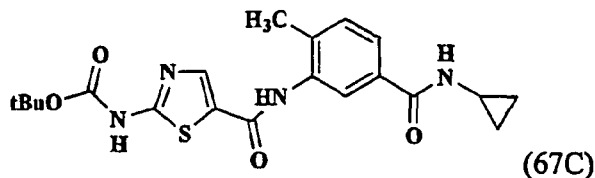
5

A una solución de 2-amino-5-tiazol-carboxilato de metilo (1,0 g, 6,4 mmol) en THF (20 ml) se le añadió dicarbonato de di-t-butilo (1,6 g, 7,1 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante un total de 16 h. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua

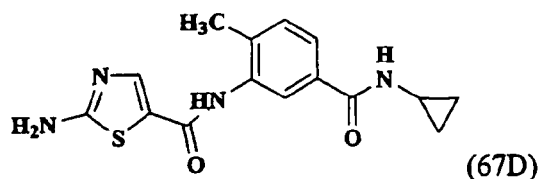
(25 ml), NaHCO_3 (ac. sat., 25 ml), HCl 1 N (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, dando el tiazol protegido con N-Boc **67A** (1,6 g, rendimiento del 95%). RMN ^1H : (CDCl_3 , 400 MHz) δ 12,45 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,61 (s, 9H); CLEM 259,0 (M+H); tr de HPLC 3,46 min.

5 **67B.**

A una solución del compuesto **67A** (1,6 g, 6,1 mmol) en THF (15 ml) se le añadió NaOH 1 N (15 ml) y la reacción se agitó a TA durante una noche. Después de 18 h, se añadió una alícuota más de 6 ml de NaOH 1 N y después el recipiente de reacción se calentó a 55°C durante 1 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo, se neutralizó con HCl 1 N (18 ml) y la suspensión se agitó durante 1 h. Los sólidos se filtraron y se aclararon con agua fría (2 x 5 ml), dando el ácido **67B** en forma de un sólido de color blanco (1,2 g, rendimiento del 84%). RMN ^1H : (DMSO-D_6 , 400 MHz) δ 12,98 (s, 1H), 11,95 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 1,50 (s, 9H); CLEM 245,0 (M+H); tr de HPLC 3,04 min.

15 **67C.**

En un MFR de 25 ml se añadieron el compuesto **67B** (160 mg, 0,65 mmol), HOBt (105 mg, 0,78 mmol), EDCI (150 mg, 0,78 mmol), el compuesto **1D** (177 mg, 0,78 mmol) y NMP (3 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió DIPEA (0,14 ml, 0,78 mmol) y el recipiente de reacción se calentó a 80°C durante 5 h, se enfrió a TA y se añadió gota a gota agua (12 ml). Los sólidos se filtraron y se aclararon con agua fría (2 x 5 ml), dando el compuesto **67C** en forma de un sólido de color castaño (230 mg, rendimiento del 83%). RMN ^1H : (MeOD_4 , 400 MHz) δ 7,89 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,8, 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 0,60 (m, 2H), 0,43 (m, 2H); CLEM 417,0 (M+H); tr de HPLC 3,47 min.

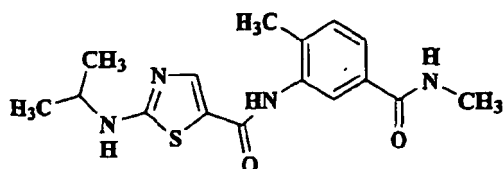
67D.

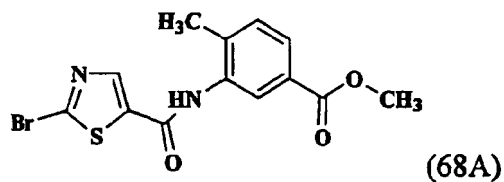
Se añadió el compuesto **67C** (1,6 g, 3,8 mmol) a HCl 4 N en dioxano (10 ml). La reacción se agitó durante 7 h y se concentró, dando un aceite. Se añadió EtOH (25 ml) y los sólidos se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se enfriaron a -40°C durante 2 h. Los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOH frío, dando el compuesto **67D** (1,1 g, 84%) en forma de la sal HCl. RMN¹H: (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 9,88 (s a, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,40 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 0,68 (m, 2H), 0,56 (m, 2H); CLEM 317,0 (M+H); tr de HPLC 1,90 min.

Como alternativa, el compuesto **67D** se preparó añadiendo NH₄OH concentrado al compuesto **1E** (100 mg) en EtOH (0,25 ml) y calentando la mezcla a 150°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar el EtOH y los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con agua, dando la amina **67D** en forma de un sólido de color blanquecino (62 mg, rendimiento del 75%).

67E. Ejemplo 67

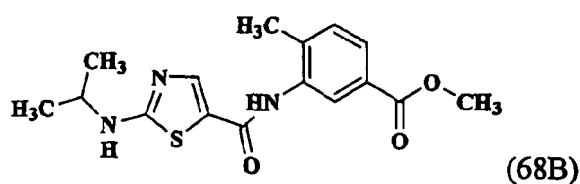
Se añadió cloruro de isobutirilo (35 µl, 0,033 mmol) a una suspensión del compuesto **67D** (10 mg, 0,032 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a 0°C. Se añadió TEA (4,5 µl, 0,033 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a 0°C. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio y al resto se le añadieron EtOH (50 µl), agua (1 ml) y NaHCO₃ (100 µl, ac. sat.). El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó, dando el Ejemplo 67 (6 mg, rendimiento del 49%). CLEM 387,7 (M+H); tr de HPLC 3,10 min.

Ejemplo 68

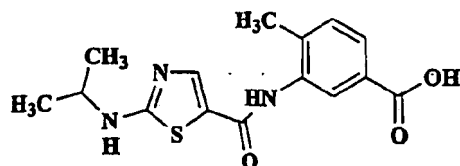
68A.

El compuesto **68A** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 1E, usando el compuesto **1C** y 3-amino-4-metil-benzoato de metilo, tr de HPLC 3,29 min.

5

68B.

El compuesto **68B** se preparó a partir de **68A** de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1, Etapa 1F. CLEM 334,1 (M+H); tr de HPLC 2,89 min.

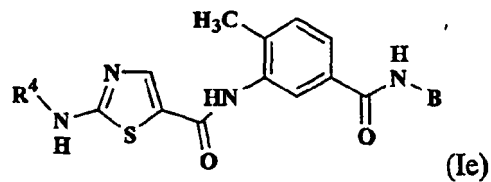
10 **68C.**

15 **68C** anterior (56 mg, rendimiento del 59%) en forma de un sólido. CLEM 320,1 (M+H); tr de HPLC 2,57 min.

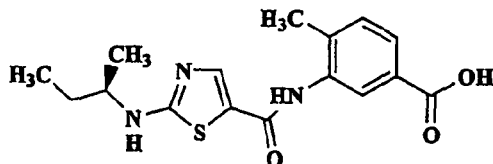
68D. Ejemplo 68

El Ejemplo 68 se preparó a partir del compuesto 61C por reacción con metilamina como se ha descrito en el Esquema 7. CLEM 320,1 (M+H); tr de HPLC = 2,29.

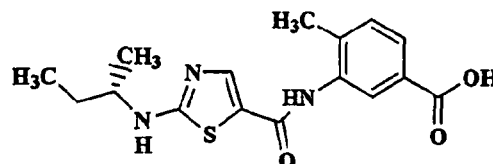
20

Ejemplos 69-90

Los compuestos que tienen fórmula anterior, en la que R^4 y B tienen los valores expuestos en la Tabla 3, se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito anteriormente para los Ejemplos 1, 67 y 68. En algunos casos, se usaron los intermedios **69A** y **69B** que se muestran a continuación, preparados siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el compuesto **68C**, para preparar los compuestos indicados en la Tabla 3.



EM/HPLC: 334,1, 2,99
(Compuesto 69A)



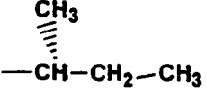
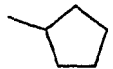
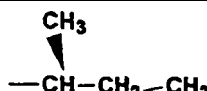
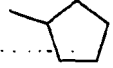
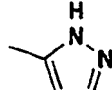
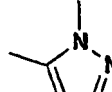
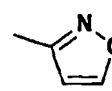
EM/HPLC: 334,1, 3,00
(Compuesto 69B)

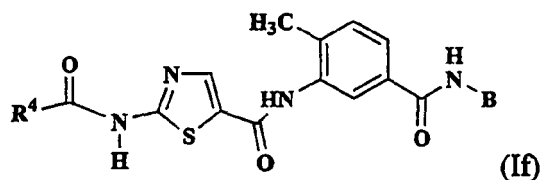
10

TABLA 3

Ejemplo N°	R^4	B	Datos EM/HPLC
69	$-(CH_2)_2CH_3$	H	319,2, 2,40
70	$-CH-(CH_3)_2$	H	319,1, 2,14
71		H	333,1, 2,43
72		H	333,1, 2,48
73		H	345,1, 2,61
74	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2-CH_3$	347,2, 2,63
75	$-CH-(CH_3)_2$	$-CH_2-CH_3$	347,2, 2,53
76		$-CH_2-CH_3$	361,2, 2,78

(cont.)






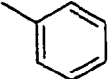




Ejemplo N°	R ⁴	B	Datos EM/HPLC
77		-CH ₂ -CH ₃	361,2, 2,78
78	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	363,1, 2,36
79		-CH ₂ -CH ₃	373,2, 2,91
80	-(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	333,1, 2,41
81	-CH-(CH ₃) ₂	CH ₃	333,1, 2,39
82		CH ₃	347,2, 2,58
83	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH ₃	349,1, 2,15
84		CH ₃	359,1, 2,69
85	-CH-(CH ₃) ₂		385,2, 2,57
86	-CH-(CH ₃) ₂		399,2, 2,17
87	-CH-(CH ₃) ₂		386,1, 2,76
88	H	CH ₃	291,2, 1,69
89	-CH-(CH ₃) ₂	CH ₃	347,1, 2,78
90	-CH-(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₃	361,2, 3,00

Ejemplos 91-101

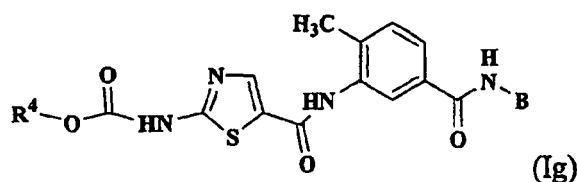
- 5 Los compuestos que tienen la fórmula anterior (If), en la que R⁴ y B tienen los valores que se han expuesto en la Tabla 4, se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito anteriormente para los Ejemplos 1, 67 y 68 usando un isocianato de alquilo o

cloruro de ácido apropiado en THF/pir (2/1) a la temperatura de reflujo.

TABLA 4

Ejemplo N°	R ⁴	B	Datos EM/HPLC
91	-CH ₂ -CH ₃		373,2, 2,91
92	-CH-(CH ₃) ₂		387,7, 3,10
93	-(CH ₂) ₂ CH ₃		387,2, 3,14
94			413,6, 3,41
95			421,5, 3,40
96	$\begin{array}{c} \text{---N---CH}_2\text{---CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$		388,2, 2,86
97	$\begin{array}{c} \text{---N---CH---(CH}_3\text{)}_2 \\ \\ \text{H} \end{array}$		402,1, 3,10
98	$\begin{array}{c} \text{---N---(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$		402,0, 3,14
99	-CH-(CH ₃) ₂	H	347,1, 2,82
100	-CH-(CH ₃) ₂	CH ₃	361,2, 2,89
101	-CH-(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₃	375,1, 3,08


Ejemplos 102-106



5



Los compuestos que tienen la fórmula anterior (Ig), en la que R⁴ y B tienen los valores que se han expuesto en la Tabla 5, se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito anteriormente para los Ejemplos 1, 67 y 68.

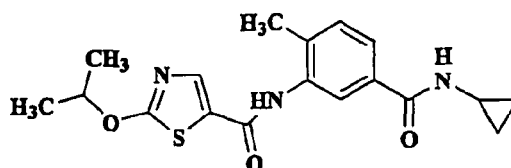
TABLA 5

Ejemplo N°	R ⁴	B	Datos EM/HPLC
102	-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	361,0 (M-H), 2,87
103	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	375,0 (M-H), 3,03
104	-CH ₂ -CH ₃		387,1 (M-H), 3,08

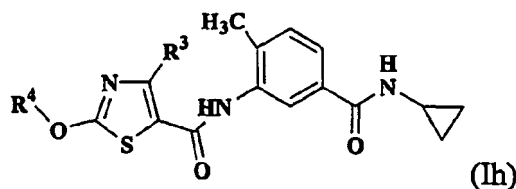
10

(cont.)

Ejemplo Nº	R ⁴	B	Datos EM/HPLC
105	-CH ₃		375,0, 2,83
106	-CH-(CH ₃) ₂		401,0, 3,28

Ejemplo 107

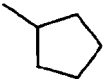
- 5 Se disolvió NaH (0,9 mmol) en iso-propanol a 0°C. Se añadió el compuesto **1E** (18 mg, 0,047 mmol) y la solución se calentó a 120°C durante 30 min. La mezcla se concentró, se añadió agua (0,5 ml) y la mezcla se agitó rápidamente durante 18 h, después se filtró y se aclaró con más agua. El sólido se secó, dando el Ejemplo 107 (15 mg, rendimiento del 88%) en forma de un sólido de color blanco. EM⁺ = 360,1, t. de ret. de HPLC = 3,36.

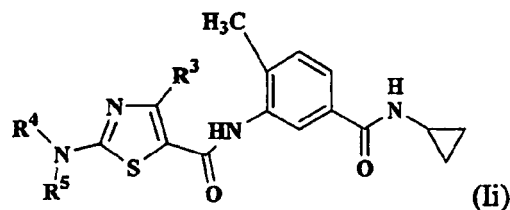
10 **Ejemplos 108-112**

Los compuestos que tienen la fórmula (Ih), en la que R³ y R⁴ tienen los valores enumerados en la Tabla 6, se prepararon siguiendo los procedimientos que se han descrito para el Ejemplo 107 y en el Esquema 1.

15

TABLA 6

Ejemplo Nº	R ⁴	R ³	Datos EM/HPLC
108	-CH ₃	H	332,2, 2,87
109	-CH ₂ -CH ₃	H	345,1, 3,17
110	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	360,2, 2,83
111		H	386,2, 3,41
112	-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	360,1, 3,24

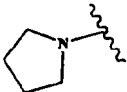
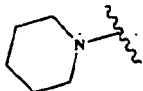
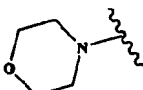
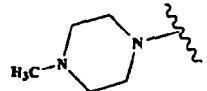
Ejemplos 113-124

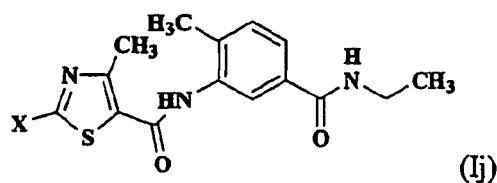
5 Los compuestos que tienen la fórmula anterior (Ii), en la que R³, R⁴ y R⁵ tienen los valores enumerados en la Tabla 7, se prepararon siguiendo los procedimientos que se han expuesto anteriormente en los Ejemplos 1, 67 y 68.

TABLA 7

Ejemplo N°	R ⁴	R ⁵	R ³	Datos EM/HPLC
113	CH ₃	CH ₃	H	345,2, 2,54
114	-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	359,2, 2,79
115	R ⁴ y R ⁵ junto con N se combinan para formar 		H	371,2, 3,5
116	R ⁴ y R ⁵ junto con N se combinan para formar 		H	385,2, 3,21
117	R ⁴ y R ⁵ junto con N se combinan para formar 		H	387,1, 2,83
118	R ⁴ y R ⁵ junto con N se combinan para formar 		H	400,3, 2,06
119	CH ₃	CH ₃	CH ₃	359,2, 2,31

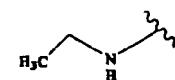
(cont.)

Ejemplo N°	R ⁴	R ⁵	R ³	Datos EM/HPLC
120	-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	373,2, 2,55
121	R ⁴ y R ⁵ junto con N se combinan para formar 		CH ₃	385,2, 2,47
122	R ⁴ y R ⁵ junto con N se combinan para formar 		CH ₃	399,2, 3,05
123	R ⁴ y R ⁵ junto con N se combinan para formar 		CH ₃	401,2, 2,87
124	R ⁴ y R ⁵ junto con N se combinan para formar 		CH ₃	414,2, 2,19


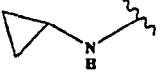
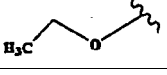
Ejemplos 125-128

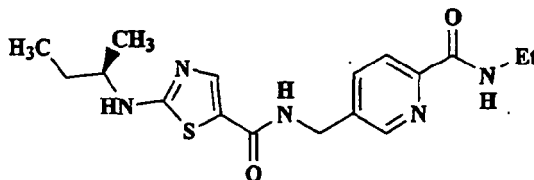
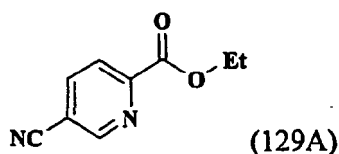
- 5 Los compuestos que tienen la fórmula anterior (Ij), en la que X tiene los valores enumerados en la Tabla 8, se prepararon siguiendo los procedimientos que se han expuesto anteriormente en los Ejemplos 1, 67 y 68.

TABLA 8

Ejemplo N°	X	Datos EM/HPLC
125		347,1, 2,52

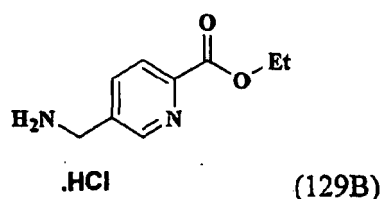
(cont.)

Ejemplo N°	X	Datos EM/HPLC
126		361,3, 2,30
127		359,1, 2,45
128		348,4, 3,20

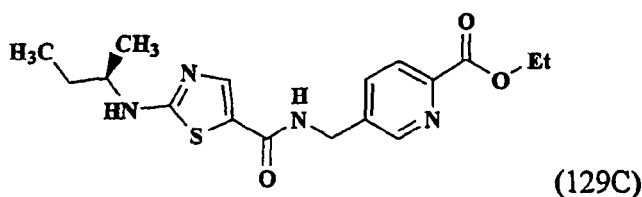
Ejemplo 1295 **129A.**

10 A una bomba Parr se le añadieron 2-cloro-5-cianopiridina (1,1 g, 7,9 mmol), DPPF (2,4 g), Pd(MeCN)₂Cl₂ (84 mg), EtOH (15 ml) y TEA (1,21 ml). El recipiente se cerró herméticamente, se evacuó y se cargó a 344,74 kPa (50 psi) con gas CO. Después, el

15 recipiente se calentó a 130°C durante 18 h. El recipiente se enfrió y el gas CO se purgó cuidadosamente. La mezcla se filtró a través de celite, se aclaró con EtOH y se concentró. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20%/hexano, después EtOAc al 35%/hexano), proporcionando el compuesto **129A** (0,923 g, rendimiento del 66%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 0,7, 8,1 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 4,45 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H); CLEM 149,01 (M+H); tr de HPLC 2,72 min, pureza del 99% (Condición A).

129B.

El compuesto **129A** (260 mg, 1,48 mmol) se convirtió en **129B** usando el procedimiento que se describe a continuación para convertir el compuesto **130A** en el **130B**. El producto se cristalizó en EtOH/EtOAc (1/1), dando (300 mg, rendimiento del 81%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*-4) δ 9,01 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,66 (dd, *J* = 1,9, 8,2 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,48 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,40 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); CLEM 181,08 (M+H); tr de HPLC 0,53 min, pureza del 92% (Condición B).

129C.

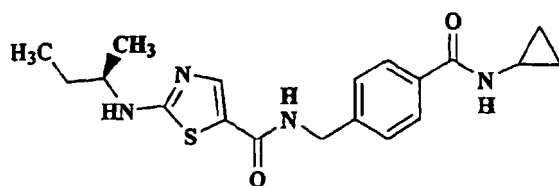
A una solución del compuesto **133C** (37 mg, 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió DMF (2 μl) seguido de SOCl₂ (37 μl, 0,28 mmol). La solución se agitó durante 3 h y el disolvente se retiró. El aceite residual se secó a alto vacío durante 1 h. Después, al cloruro de ácido en bruto se le añadieron CH₂Cl₂ (2 ml) y el compuesto **129B** (56 mg, 0,26 mmol) seguido de DIPEA (0,13 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 3 h y el disolvente se retiró. Se añadió agua (3 ml) y la solución se basificó NaHCO₃ ac. Los sólidos se agitaron durante 18 h, se filtraron y se aclararon con agua (3 x 1 ml), proporcionando el compuesto **129C** (52 mg, rendimiento del 78%). CLEM 363,3 (M+H); tr de HPLC 2,82 min, pureza del 92% (Condición A).

129D. Ejemplo 129

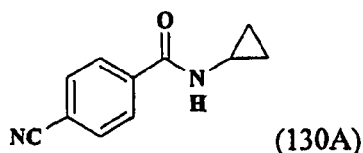
A una solución del compuesto **129C** (467 mg, 0,13 mmol) en THF (0,25 ml) y MeOH (0,25 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,25 ml). La solución se agitó durante 30 min y después se añadió HCl 1 N (0,25 ml). Los disolventes orgánicos se retiraron al vacío y se añadió agua (0,5 ml). La agitación continuó durante 1 h, después los sólidos se filtraron y se aclararon con agua (2 x 0,5 ml), proporcionando el ácido carboxílico en bruto (34 mg, rendimiento del 80%). A este ácido (22,4 mg, 0,067 mmol) se le añadieron EDCI (15,4 mg, 0,08 mmol), HOBt (11 mg, 0,08 mmol) y 1/1 de DMF/CH₂Cl₂ (0,4 ml). La solución se agitó durante 15 min y después se

añadieron clorhidrato de etilamina (12,2 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (26 ml, 0,15 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, se filtró para retirar las trazas de sólidos y se concentró al vacío. Se añadió gota a gota agua (1 ml) con agitación y los sólidos resultantes se agitaron rápidamente durante 1 h. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua, dando el Ejemplo 129 (20,2 mg, rendimiento del 83%). CLEM 362,2 (M+H); tr de HPLC 2,60 min, pureza del 99% (Condición A).

Ejemplo 130



130A.

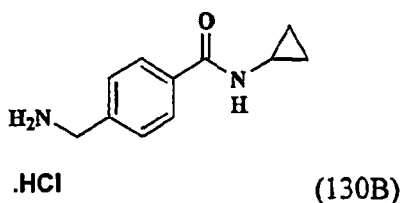


10

A una solución de cloruro de p-cianobenzoilo (1,67 g, 10,8 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se le añadió en una porción ciclopropilamina (1,5 ml, 22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se añadió NaHCO_3 ac. sat. (10 ml) y después la reacción se diluyó con agua (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml). La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, dando el compuesto **130A** en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional (1,73 g, rendimiento del 86%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,24 (s a, 1H), 2,85 (m, 1H), 0,84 (m, 2H), 0,58 (m, 2H). tr de HPLC 2,22 min, pureza del 95% (Condición A).

15

130B.



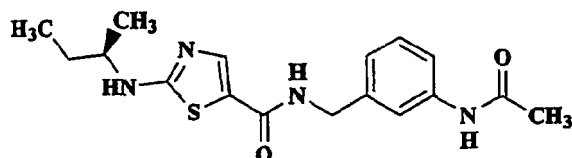
20

A una solución del compuesto **130A** (1,19 g, 6,4 mmol) en EtOH (80 ml) se le añadió HCl conc. (5 ml) seguido de Pd al 5%-C (0,8 g, húmedo). El recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con hidrógeno tres veces y después se agitó durante un total de 3 h. La

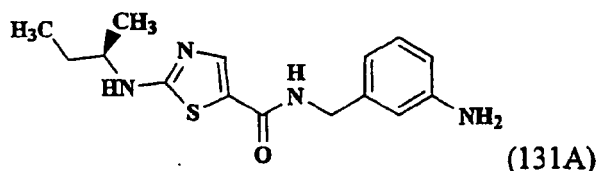
solución se filtró a través de Celite y el lecho corto de filtro se aclaró con MeOH. Los disolventes se retiraron al vacío, proporcionando un sólido de color blanco. Al sólido se le añadió EtOH (25 ml), la solución se agitó durante 2 h, se enfrió a 0°C y se filtró. Los sólidos se aclararon con EtOH frío y se secaron en el filtro durante una noche, proporcionando el compuesto **130B** (1,19 g, rendimiento del 82%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8,51 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,39 (s a, 2H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 2,85 (m, 1H), 0,70 (m, 2H), 0,57 (m, 2H). CLEM 191,09 (M+H).

130C.

10 El Ejemplo 130 se preparó a partir del compuesto **130B** siguiendo los procedimientos que se han descrito anteriormente en el Ejemplo 129, EM 373,2, HPLC 2,67.

Ejemplo 131

131A.



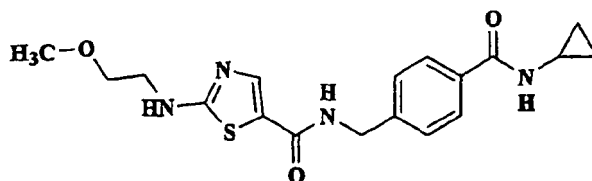
15

El compuesto **131A** se preparó de la misma manera que se ha descrito anteriormente para el compuesto 129C por acoplamiento del cloruro de ácido de tiazol con 3-aminobencilamina. El producto en bruto se purificó a través de HPLC preparativa y se almacenó en forma de la sal TFA.

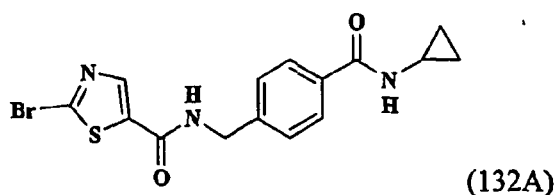
20 131B. Ejemplo 131

A una solución del compuesto **131A** (0,06 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (0,24 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,07 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron. Se añadieron agua (0,5 ml) y EtOH (0,5 ml) y los sólidos resultantes se filtraron y se purificaron a través de HPLC preparativa, dando el

25 Ejemplo 131 (13,1 mg, sal TFA) CLEM 347,2 (M+H); tr de HPLC 2,62 min (Condición A).

Ejemplo 132

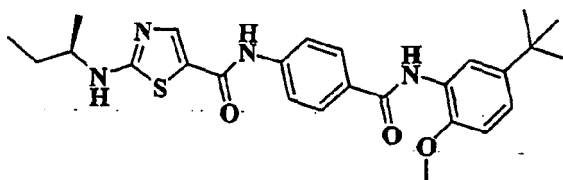
132A.



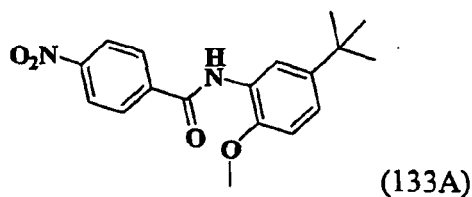
5 El compuesto 132A se preparó por acoplamiento del compuesto **130B** con el compuesto **1C** de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa E.

132B. Ejemplo 132.

10 El Ejemplo 132 se preparó haciendo reaccionar el compuesto **132A** con 2-metoxietilamina de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1, CLEM, 375,2 (M+H); tr de HPLC 2,48 min (Condición A).

Ejemplo 133

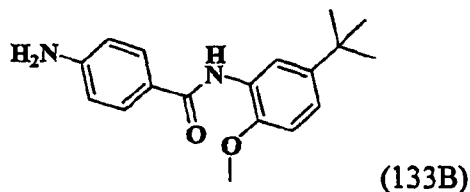
133A.



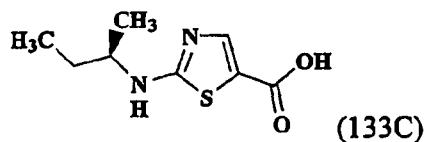
15 Una solución de 2-metoxi-5-terc-butil anilina (265 mg, 1,48 mmol) en CH₂Cl₂ se enfrió a 0°C y se añadieron cloruro de p-nitrobenzoílo (274 mg, 1,48 mmol) y DIPEA (258 ml, 1,48 mmol). La reacción se agitó durante 10 min y los disolventes se retiraron. Se añadió agua (6 ml) y los sólidos se agitaron rápidamente durante 1 h, se filtraron y se lavaron con agua, dando el compuesto puro **133A** (471 mg, rendimiento del 97%). CLEM 329,1 (M+H); tr de HPLC 4,29

min, pureza 99%.

133B.



5 El compuesto **133A** se redujo, dando la anilina **133B** usando el procedimiento que se ha descrito para el compuesto 1D usando 1 atm de hidrógeno.
133C.

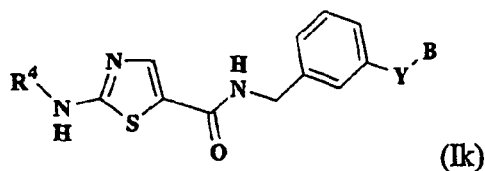


El compuesto **133C** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el compuesto 38F, usando la tiourea apropiada.

10 **133D. Ejemplo 133**

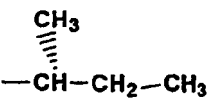
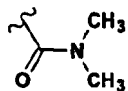
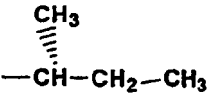
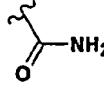
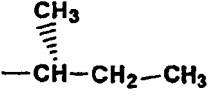
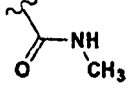
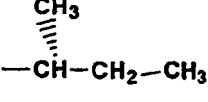
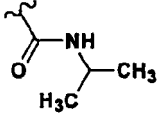
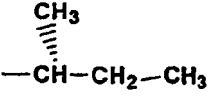
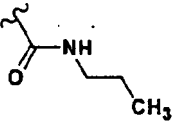
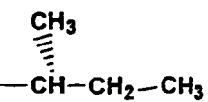
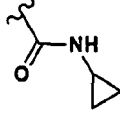
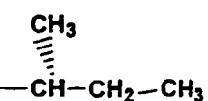
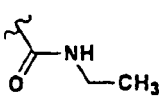
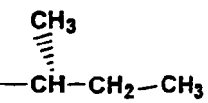
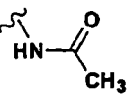
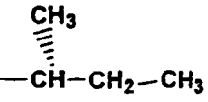
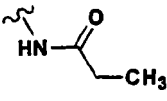
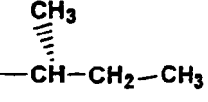
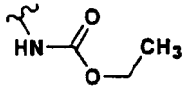
Al compuesto **133C** (21,2 mg, 0,11 mmol) y al compuesto **133B** (31,6 mg, 0,11 mmol) en NMP (1 ml) se les añadió HATU (40 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 24 h. La reacción se enfrió a ta y se añadió agua (2 ml). La fase orgánica se extrajo con EtOAc/hexano (mezcla 1/1, 2 veces), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se
15 concentro, dando un aceite que se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 50%/hexano), formando el Ejemplo 133 (913 mg, rendimiento del 26%): CLEM 481,3 (M+H); tr de HPLC 4,26 min, pureza del 96,5%.

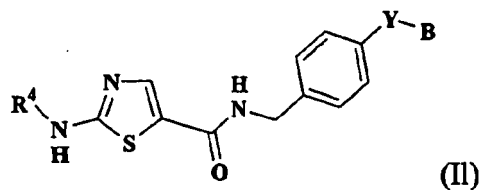
Ejemplos 134-143



20 Los compuestos que tienen la fórmula anterior (Ik), en la que R⁴, Y y B tienen los valores que se indican en la Tabla 9, a continuación, se prepararon siguiendo el mismo procedimiento o similar al que se ha indicado anteriormente para los Ejemplos 1, 38, 67 y 129-133.

TABLA 9

Ej. Nº	R ⁴	Y	Datos EM/HPLC
134			361,2, 2,65
135			333,1, 2,26
136			347,2, 2,42
137			375,3, 2,87
138			375,2, 2,93
139			373,3, 2,76
140			361,2, 2,63
141			347,2, 2,62
142			361,2, 2,88
143			377,3, 3,11

Ejemplos 144-159

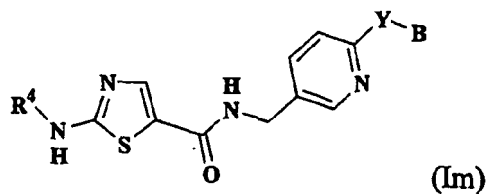
Los compuestos que tienen la fórmula anterior, en la que R⁴ e Y-B juntos tienen los valores indicados en la Tabla 10, a continuación, se prepararon siguiendo el mismo procedimiento o similar al que se ha descrito anteriormente para los Ejemplos 1, 38, 67 y 129-133.

TABLA 10

Ej. N°	R ⁴	Y-B	Datos EM/HPLC
144			347,1, 2,39
145			373,2, 2,67
146			361,2, 2,66
147			361,2, 2,60
148			333,2, 2,28
149			361,1, 2,69
150			347,2, 2,48
151			377,1, 3,50

(cont.)

Ej. Nº	R ⁴	Y-B	Datos EM/HPLC
152	$\begin{array}{c} \text{---C---CH}_2\text{---CH}_3 \\ \text{H}_2 \end{array}$		359,3, 2,49
153	$\begin{array}{c} \text{---C---CH---CH}_3 \\ \text{H}_2 \quad \\ \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$		373,2, 3,20
154	$\begin{array}{c} \text{---C---CH}_2\text{---OCH}_3 \\ \text{H}_2 \end{array}$		375,2, 2,48
155	$\begin{array}{c} \text{---C---CH}_2\text{---OH} \\ \text{H}_2 \end{array}$		361,2, 2,29
156	$\text{---CH---(CH}_3)_2$		359,2, 2,85
157	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH---CH}_2\text{---CH}_3 \end{array}$		373,2, 2,80
158	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH---CH}_2\text{---CH}_3 \end{array}$		495,3, 3,87
159	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH---CH}_2\text{---CH}_3 \end{array}$		453,2, 3,54

Ejemplos 160-164

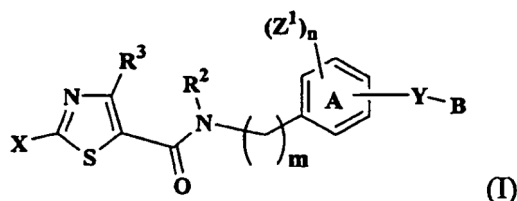
- 5 Los compuestos que tienen la fórmula anterior, en los que R⁴ e Y-B juntos tienen los valores indicados en la Tabla 11, a continuación, se prepararon siguiendo el mismo procedimiento o similar al que se ha descrito anteriormente para los Ejemplos 1, 38, 67 y 129-133.

TABLA 11

Ej. Nº	R ⁴	Y-B	Datos EM/HPLC
160			362,2, 2,60
161			374,2, 2,85
162			348,1, 2,44
163			334,1, 2,20
164			378,2, 2,43

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I),



5 enantiómeros, diastereómeros, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que,

el anillo A es fenilo o piridilo;

Y es $-C(=O)NR^1-$ o $NR^1C(=O)-$ y está unido al anillo fenilo o piridilo en la posición meta o para;

10 R^1 es

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo, cicloalquilo, aril(alquilo), (heteroaril)alquilo, (heterociclo)alquilo o (cicloalquil)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1a} , Z^{2a} y hasta dos Z^{3a} ;

15 B es

(a) hidrógeno o hidroxilo, o

(b) alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquenilo, alcoxi, (alcoxi)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, heterociclo o (heterociclo)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1b} , Z^{2b} y hasta dos Z^{3b} ;

20

R^2 es

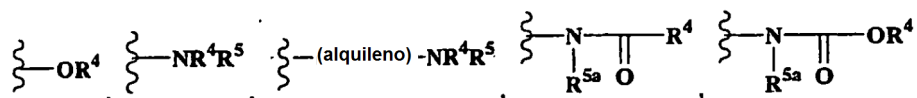
(a) hidrógeno, o

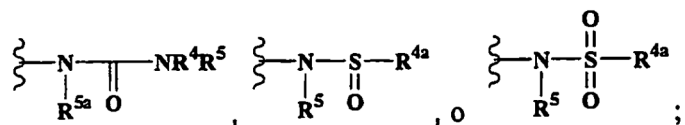
(b) alquilo, cicloalquilo, aril(alquilo), (heteroaril)alquilo, (heterociclo)alquilo o (cicloalquil)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1c} , Z^{2c} y hasta dos Z^{3c} ;

25

R^3 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, (alcoxi)alquilo, hidroxilo, (hidroxilo)alquilo, halógeno, ciano o $-NR^6R^7$;

X es





R⁴, R⁵ y R^{5a} son independientemente

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (alcoxi)alquilo, alquenilo, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, heterociclo o (heterociclo)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1d}, Z^{2d} y hasta dos Z^{3d}; o

(c) R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse opcionalmente para formar un anillo heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1d}, Z^{2d} y hasta dos Z^{3d};

R^{4a} es alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alcoxi, (alcoxi)alquilo, alquenilo, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, heterociclo o (heterociclo)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1d}, Z^{2d} y hasta dos Z^{3d};

R⁶ y R⁷ son independientemente

(a) hidrógeno o

(b) alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, heterociclo o (heterociclo)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1e}, Z^{2e} y hasta dos Z^{3e};

Z^{1-1e}, Z^{2a-2e} y Z^{3a-3e} son sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre

(1) R¹⁰, siendo R¹⁰

(i) alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo;

(ii) un grupo (i) que está él mismo sustituido con uno a cuatro grupos (i) iguales o diferentes; o

(iii) un grupo (i) o (ii) que está sustituido independientemente con uno a cuatro de los siguientes grupos (2) a (12);

(2) -OR¹¹,

(3) -SR¹¹,

- (4) $-C(O)_tR^{11}$ o $-O-C(O)R^{11}$;
- (5) $-SO_3H$, $-S(O)_tR^{16}$ o $S(O)_tN(R^{11})R^{12}$,
- (6) halo,
- (7) ciano,
- (8) nitro,
- (9) $-U^1-NR^{12}R^{13}$,
- (10) $-U^1-N(R^{11})-U^2-NR^{12}R^{13}$,
- (11) $-U^1-N(R^{14})-U^2-R^{11}$,
- (12) oxo;

5

10 cada uno de U^1 y U^2 es independientemente

- (1) un enlace sencillo,
- (2) $-U^3-S(O)_t-U^4-$,
- (3) $-U^3-C(O)-U^4-$,
- (4) $-U^3-C(S)-U^4-$,
- (5) $-U^3-O-U^4-$,
- (6) $-U^3-S-U^4-$,
- (7) $U^3-O-C(O)-U^4-$,
- (8) $-U^3-C(O)-O-U^4-$, o
- (9) $-U^3-C(=NR^{15})-U^4-$;

15

20 cada uno de U^3 y U^4 es independientemente

- (1) un enlace sencillo,
- (2) alquileo,
- (3) alquenileno, o
- (4) alquinileno;

25

 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16}

- (4) son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo, cualquiera de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos enumerados a continuación para R^{20} ; con la excepción de que R^{16} no es hidrógeno; o
- (5) R^{12} y R^{13} pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, estando dicho anillo sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos enumerados a continuación para R^{20} , o

30

35

(6) R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un grupo $-N=CR^{17}R^{18}$, en el que cada uno de R^{17} y R^{18} es independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido con un grupo R^{20} ; R^{20} es alquilo, halógeno, ciano, hidroxilo, $-O$ (alquilo), SH, $-S$ (alquilo), amino, alquilamino, haloalquilo o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con ciano, hidroxilo o alcoxilo;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1, 2 ó 3; y

t es 1 ó 2;

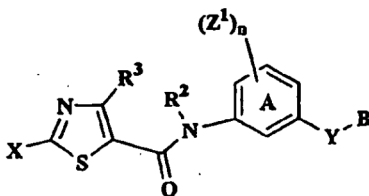
10 con la condición de que el compuesto no sea:

(a); 3-[3-[[4-metil-2-(3-metil-ureido)-tiazol-5-ilcarbonyl]-amino]benzoilamino]-3-piridin-3-il-propionato de etilo racémico;

(b); ácido 3-[3-[[4-metil-2-(3-metil-ureido)-tiazol-5-ilcarbonyl]-amino]-benzoilamino]-3-piridin-3-il-propiónico racémico; o

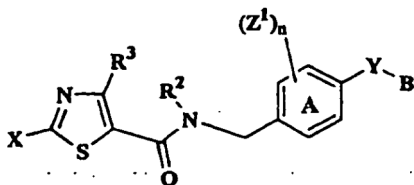
15 (c) N-[5-(Acetilamino)-2,4-dimetilfenil]-2-[[(butilamino)carbonyl]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula,



20 en la que A es fenilo.

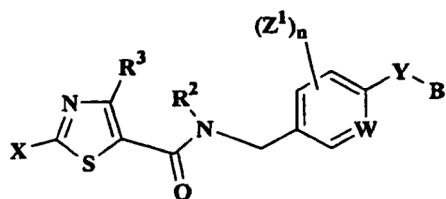
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula,



en la que A es fenilo.

25

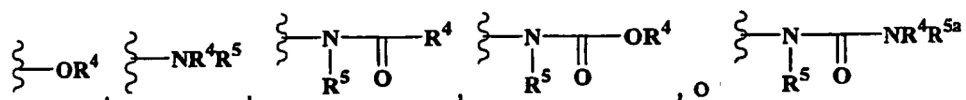
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula,



en la que W es N, CH o C(Z²), y Z² se selecciona entre Z¹.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

5 X es



R¹ es hidrógeno o alquilo;

B es

(a) hidrógeno, o

10 (b) alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1b}, Z^{2b} y hasta dos Z^{3b};

R² es hidrógeno o alquilo;

R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno o ciano;

15 R⁴ es alquilo, (alcoxi)alquilo, alquenilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, heterociclo y (heterociclo)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1d}, Z^{2d} y hasta dos Z^{3d};

20 R^{4a} es alquilo, alcoxi, (alcoxi)alquilo, alquenilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, heterociclo y (heterociclo)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1d}, Z^{2d} y hasta dos Z^{3d};

25 R⁵ es hidrógeno o alquilo; y Z¹, Z^{1b}, Z^{1d}, Z^{2b}, Z^{2d}, Z^{3b} y Z^{3d} son sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, (aril)alquilo, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)_tR¹⁶, -C(O)_tR¹¹, -NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)OR¹¹, -NR¹⁴C(O)R¹¹, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴S(O)₂R¹¹, -SO₂NR¹¹R¹² y -C(O)-(alquilen)NR¹²R¹³.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que

30 R¹ es hidrógeno;

B es

(a) hidrógeno, o

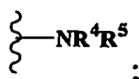
(b) alquilo, cicloalquilo, o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando la valencia lo permita, con Z^{1b} , Z^{2b} y hasta dos Z^{3b} ;

5

R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno;

X es



10

R^5 es hidrógeno;

Z^1 , Z^{1b} , Z^{1d} , Z^{2b} , Z^{2d} , Z^{3b} y Z^{3d} son sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi; y n es 0 ó 1.

15

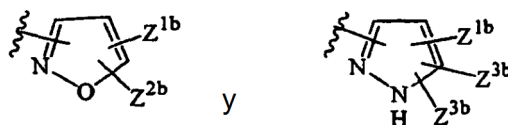
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

B es

(a) hidrógeno,

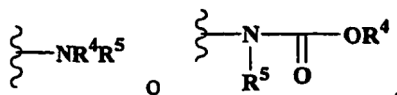
(b) metilo, etilo o ciclopropilo; o

(b) heteroarilo seleccionado entre



20

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X es



25

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X es $-\text{OR}^4$.

30

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^4 es alquilo, cicloalquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente, cuando lo permita la valencia, con uno a tres grupos seleccionados entre alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, haloalquilo

y haloalcoxi.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que cada uno de R¹, R² y R³ es hidrógeno.

5

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R⁴ es alquilo, (alcoxi)alquilo o cicloalquilo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R⁵ es hidrógeno.

10

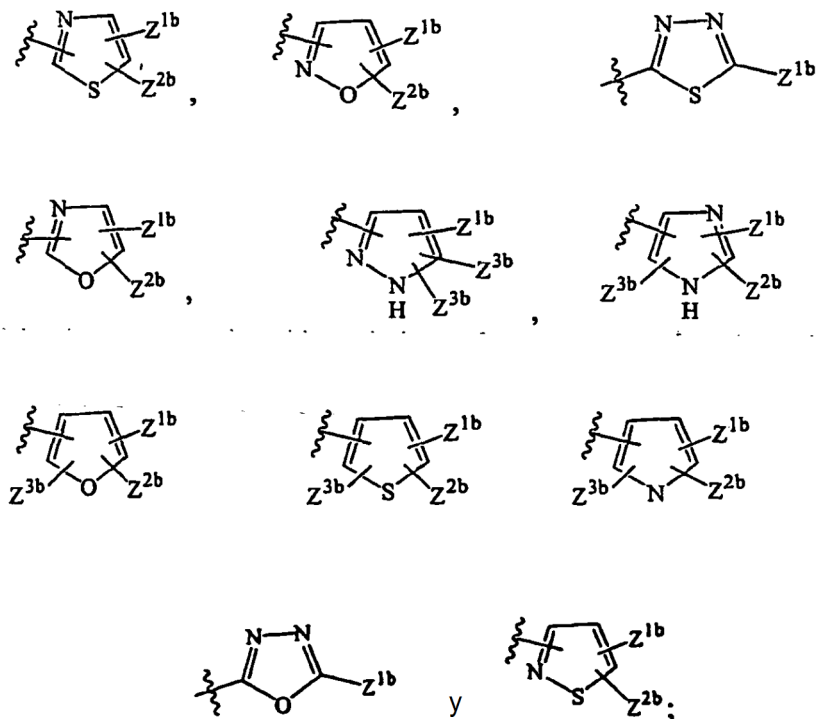
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Z¹ es halógeno o alquilo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que B es
(a) fenilo opcionalmente sustituido independientemente, según lo permita la valencia, con Z^{1b}, Z^{2b} y/o Z^{3b};

15

(b) cicloalquilo opcionalmente sustituido independientemente, según lo permita la valencia, con ceto, Z^{1b}, Z^{2b} y/o Z^{3b}; o

(c) heteroarilo seleccionado entre

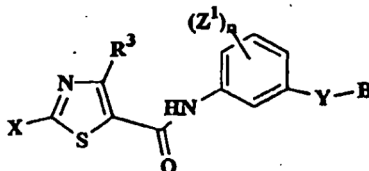


20

y

Z^{1b} , Z^{2b} y Z^{3b} se seleccionan independientemente entre alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, ciano, $-NR^{12}R^{13}$, fenilo, bencilo, feniloxi o benciloxi.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula,



5

Y es $-C(=O)NR^1-$ o $-NR^1C(=O)-$;

R^1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

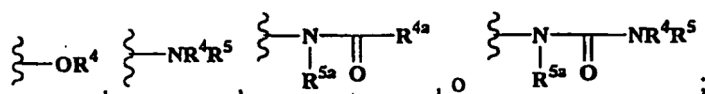
B es

(a) hidrógeno, o

10 (b) alquilo, cicloalquilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con Z^{1b} , Z^{2b} y hasta dos Z^{3b} ;

R^3 es hidrógeno, alquilo, perfluorometilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, o alquilamino;

X es



15

R^4 es

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heteroarilo o heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con Z^{1d} , Z^{2d} y hasta dos Z^{3d} ;

20 R^{4a} es

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alqueno, arilo, heteroarilo o heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con Z^{1d} , Z^{2d} y hasta dos Z^{3d} ;

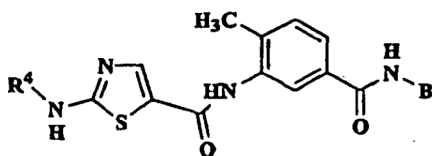
25 R^5 y R^{5a} son hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; o como alternativa, R^4 y R^5 juntos pueden formar heterociclo;

Z^1 , Z^{1b} , Z^{2b} , Z^{3b} , Z^{1d} , Z^{2d} y Z^{3d} se seleccionan entre halógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, amino, alquilamino, hidroxilo, alcoxi, SH, alquiltio; cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; y

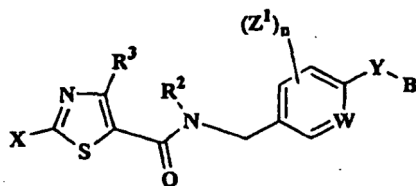
30 n es 0, 1 ó 2.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 en el que R^4 se selecciona entre alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7} , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo o $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$;
 B es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o ciclopropilo;
 Z^1 es metilo o halógeno; y
 n es 1.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 que tiene la fórmula,



19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula



en la que W es N, CH o $C(Z^2)$;

Y es $-C(=O)NR^1-$ o $-NR^1C(=O)-$;

R^1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

B es

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo, cicloalquilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con Z^{1b} , Z^{2b} y Z^{3b} ;

R^3 es hidrógeno, alquilo, perfluorometilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o alquilamino;

X es



R^4 es

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heteroarilo o heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con Z^{1d} , Z^{2d} y hasta dos Z^{3d} ;

R^{4a} es

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alqueno, arilo, heteroarilo o heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con Z^{1d}, Z^{2d} y hasta dos Z^{3d};

5

R⁵ y R^{5a} son hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; o como alternativa, R⁴ y R⁵ juntos pueden formar heterociclo;

Z¹, Z^{1b}, Z², Z^{2b}, Z^{3b}, Z^{1d}, Z^{2d} y Z^{3d} se seleccionan entre halógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, amino, alquilamino, hidroxilo, alcoxi, SH, alquiltio; cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; y

10

n es 0, 1 ó 2.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 en el que

R⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo o -O(alquilo C₁₋₄);

15

B es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o ciclopropilo;

Z¹ es metilo o halógeno; y

n es 1.

20 21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en un procedimiento de tratamiento.

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en el tratamiento de psoriasis.

25

23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide.

24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en el tratamiento de aterosclerosis.

30