

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 950**

51 Int. Cl.:

C07D 231/38 (2006.01)

C07D 405/10 (2006.01)

C07D 233/88 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10164367 .4**

96 Fecha de presentación: **24.06.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **2298743**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.03.2011**

54 Título: **Inhibidores de la quinasa P38 con base en heterociclos de 5 miembros**

30 Prioridad:

26.06.2003 US 483428 P

29.08.2003 US 499054 P

07.04.2004 US 560481 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

02.01.2013

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

02.01.2013

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

FRYSZMAN, OLGA M.;

LANG, HENGYUAN;

LAN, JIONG;

CHANG, EDCON y

FANG, YUNFENG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 393 950 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la quinasa P38 con base en heterociclos de 5 miembros

5 Se proveen aquí compuestos con base en heterociclos de 5 miembros que incluyen pirazol e imidazol, con base en compuestos que tienen actividad inhibidora de citoquina, para ser usados en el tratamiento de condiciones asociadas con quinasas p38 α y β y para el tratamiento de condiciones asociadas con la quinasa p38, todo como se presenta en forma detallada a continuación y en las reivindicaciones.

Antecedentes

10 Un gran número de citoquinas participan en una respuesta inflamatoria, incluyendo IL-1, IL6, IL-8 y TNF- α . La sobreproducción de citoquinas tales como IL-1 y TNF- α está involucrada en una amplia variedad de enfermedades, incluyendo enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, choque endotóxico, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, e insuficiencia cardíaca congestiva, entre otras (Henry et al., *Drugs Fut.*, 24: 1345 - 1354 (1999); Salituro et al., *Curr. Med. Chem.*, 6: 807 - 823 (1999)). Evidencia en pacientes humanos indica que antagonistas de proteína de citoquinas son efectivos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tales como, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal para TNF- α (Remicade) (Rankin et al., *Br. J. Rheumatol.*, 34: 334 - 342 (1995)), y una proteína de fusión soluble Fc - receptor de TNF- α (Etanercept) (Moreland et al., 25 *Ann. Intern. Med.*, 130: 478 - 486 (1999)).

20 La biosíntesis de TNF- α se presente en muchos tipos de células en respuesta a un estímulo externo, tal como, por ejemplo, a mitógeno, un organismo infeccioso, o trauma. Mediadores importantes de la producción de TNF- α son las proteína quinasas activadas por mitógeno (MAP), y en particular, quinasas p38. Estas quinasas se activan en respuesta a diferentes estímulos de estrés, incluyendo pero sin limitarse a, citoquinas proinflamatorias, endotoxina, luz ultravioleta, y choque osmótico. La activación de p38 requiere de fosforilación dual por medio de quinasas de la quinasa MAP secuencia arriba (MKK3 y MKK6) sobre treonina y tirosina dentro de un motivo Thr-Gly-Tyr característico de isozimas p38.

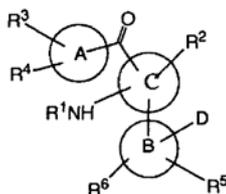
25 Existen cuatro isoformas conocidas de p38, es decir, p38 α , p38 β , p38 γ , y p38 δ . Las isoformas α y β se expresan en células inflamatorias y son moduladores clave de la producción de TNF- α . La inhibición de las enzimas p38 α y β en las células trae como resultado niveles reducidos de expresión de TNF- α . También, la administración de inhibidores de p38 α y β en modelos animales de enfermedades inflamatorias ha probado que tales inhibidores son efectivos en el tratamiento de esas enfermedades. Por lo tanto, las enzimas p38 juegan un importante papel en procesos infamatorios mediados por IL-1 y TNF- α . Véase, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 6.277.989, 6.130.235, 6.147.080, 5.945.418, 6.251.914, 5.977.103, 5.658.903, 5.932.576, y 6.087.496; y en la publicación de las solicitudes internacionales de patente Nos. WO 00/56738, WO 01/27089, WO 01/34605, WO 01/21591, WO 00/12497, WO 00/56738, WO 00/12497 y WO 00/12074. Véase también, las patentes de los Estados Unidos Nos. 6.376.527; 6.316.466 y 6.444.696; y en la publicación de las solicitudes internacionales de patente Nos. WO 99/57101, WO 02/40486, WO 03/032970, WO 03/033482, WO 03/032971, WO 03/032986, WO 03/032980, WO 03/032987, WO 03/033483, WO 03/033457 y WO 03/032972.

Por lo tanto, existe la necesidad por inhibidores de quinasas p38, incluyendo las quinasas p38a y p38b, para el tratamiento, prevención, o mejoría de uno o más síntomas de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de la quinasa p38.

Resumen

40 Aquí se proveen compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento, prevención, o mejoría de uno o más síntomas de condiciones asociadas con la actividad de la quinasa p38. Los compuestos para uso en los métodos son compuestos a base de pirazol o imidazol.

La invención se relaciona con



I

en donde:

C es un anillo de pirazol o imidazol;

A es un anillo de arilo;

B es un anillo de arilo;

5 D es $-C(O)NR^{80}R^{81}$, en donde R^{80} y R^{81} son independientemente cada uno hidrógeno, cicloalquilo o alcoxi;

R^1 es H o acilo;

R^2 es H o alquilo;

10 R^3 es hidrógeno, 2-dioxolanilo, pirimidinilo, piridilo, pirazinilo, ciano, oxadiazolilo, triazolilo, metiltio, metanosulfonilo, 5-metiloxadiazolilo, metilo, CHO, iodo, cloro, metoxi, benciloxi, etoxi, ciclopropoxi, t-butoxicarbonilbutoxi o carbamoilmetoxi;

R^4 es hidrógeno;

R^5 es alquilo; y

R^6 es hidrógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que es una sal, un solvato o un hidrato de los mismos;

15 para uso en un método para el tratamiento de una condición asociada con p38 seleccionada del grupo que consiste de pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad injerto versus huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, Síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubeola, sinovitis aguda, enfermedad de células β beta pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras condiciones artísticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia posterior a una infección, formación mieloides, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerativa, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastático, Sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico, y Shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades virales incluyendo infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, SARS, ARC o malignidad, y herpes; apoplejía, isquemia de miocardio, isquemia en ataque cardíaco fulminante, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, lesión de perfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, y condiciones asociadas con prostaglandina-endoperoxidasa sintasa-2, como se menciona en la reivindicación 1 que, por referencia en la definición de las realizaciones de la invención, se incluye aquí por referencia.

En las reivindicaciones 2 a 4 se presentan realizaciones adicionales que se incorporan aquí también por referencia.

40 También se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto suministrado aquí en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

45 Se proporcionan métodos de tratamiento, prevención o mejoramiento de uno o más síntomas de una enfermedad mediada por citoquina en un mamífero, por medio de la administración a un paciente mamífero, que requiera de tal tratamiento, de un compuesto de fórmula I. Las enfermedades y trastornos tratados, prevenidos, o cuyos síntomas son mejorados, incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, choque endotóxico, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, y insuficiencia cardíaca congestiva.

También se proveen métodos para la prevención o inhibición de respuestas inflamatorias utilizando los compuestos

y composiciones suministrados aquí.

También se proveen métodos para la inhibición de quinasas p38, incluyendo quinasas p38 α y p38 β , utilizando los compuestos y composiciones suministrados aquí.

- 5 Se proveen artículos de fabricación que contienen material de empaque, un compuesto o composición suministrado aquí que es útil para el tratamiento, prevención, o mejoramiento de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38, y una etiqueta que indica que el compuesto o la composición es útil para el tratamiento, prevención, o mejoramiento de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38.

Descripción detallada

10 A. Definiciones

- 15 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por alguien capacitado en el arte a la cual pertenece(n) la(s) invención(es). Todas las patentes, solicitudes de patente, solicitudes publicadas y publicaciones, secuencias del Genbank, bases de datos, sitios en la red y otros materiales publicados mencionados a lo largo de toda la divulgación aquí, a menos que se indique lo contrario, se incorporan por referencia en su totalidad. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para los términos aquí, aquellos en esta sección prevalecen. Donde se hace referencia a un URL o a otro de tales identificadores o dirección, se entiende que tales identificadores pueden cambiar y que puede entrar y salir información particular en la Internet, pero que puede encontrarse información equivalente por medio de búsqueda en la Internet. La referencia a las mismas evidencia la disponibilidad y diseminación pública de tal información.

- 20 Como se utiliza aquí, p38 α se refiere a la enzima divulgada en Han et al. (1995) *Biochim. Biophys. Acta* 1265(2-3): 224 - 7. Como se utiliza aquí, p38 β se refiere a la enzima divulgada en Jiang et al. (1996) *J. Biol. Chem.* 271 (30): 17920 - 6. Como se utiliza aquí, p38 γ se refiere a la enzima divulgada en Li et al. (1996) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 228: 334 - 340. Como se utiliza aquí, p38 δ se refiere a la enzima divulgada en Wang et al. (1997) *J. Biol. Chem.* 272(38): 23668 - 74.

- 25 Como se utiliza aquí, los derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto incluyen sales, ésteres, enol éteres, enol ésteres, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos de los mismos, donde las sales, solvatos e hidratos están en realizaciones de la invención. Tales derivados pueden ser fácilmente preparados por aquellos capacitados en este utilizando métodos conocidos para tal formación de derivados. Los compuestos producidos pueden ser administrados a animales o humanos sin efectos tóxicos sustanciales y o bien son farmacéuticamente activos o son profármacos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de amina, tales como, pero sin limitarse a N,N'-dibenciletilenediamina, cloroprocaína, colina, amoníaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetil-bencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metal alcalino, tales como pero sin limitarse a litio, potasio y sodio; sales de metal alcalinotérreo, tales como, pero sin limitarse a bario, calcio y magnesio; sales de metal de transición, tales como, pero sin limitarse a zinc; y otras sales metálicas, tales como, pero sin limitarse a hidrógeno fosfato de sodio y fosfato disódico; y también incluyen, pero no se limitan a, nitratos, boratos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, sales de ácidos minerales, tales como, pero sin limitarse a clorhidratos, bromhidratos, iodhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como, pero sin limitarse a acetatos, trifluoroacetatos, oxalatos, benzoatos, salicilatos, maleatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos. Además, pueden formarse zwitterions ("sales internas"). En ciertas realizaciones, formas de sales de los compuestos mejoran la velocidad de disolución de los compuestos y la biodisponibilidad oral. Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ésters de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo y heterociclilo de grupos ácidos, incluyendo, pero sin limitarse a, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos y ácidos borónicos. Los enol éteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, derivados de fórmula C=C(OR) donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclilo. Los enol ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, derivados de fórmula C=C(OC(O)R) donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclilo. Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con una o más moléculas de solvente o agua, o 1 hasta aproximadamente 100, o 1 hasta aproximadamente 10, o uno hasta aproximadamente 2, 3 o 4, moléculas de solvente o de agua.

- 55 "Alquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, pentilo, y similares.

- 5 El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema anular hidrocarbonado cíclico no aromático saturado o parcialmente insaturado, que contiene preferiblemente 1 a 3 anillos y 3 a 7 carbonos por anillo que puede estar fusionado además con un anillo carboxílico $C_3 - C_7$ insaturado. Los ejemplos de grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, y adamantilo. Un "cicloalquilo sustituido" está sustituido con uno o más grupos alquilo o grupos alquilo sustituidos como se describió anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes alquilo. La expresión "cicloalquilo inferior" se refiere a un sistema anular hidrocarbonado cíclico no aromático saturado o insaturado no sustituido que contiene 3 a 5 átomos de carbono.
- 10 "Alquilenilo" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, y similares.
- "Alquenilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, etenilo, propenilo, y similares.
- 15 "Alquenileno" significa un radical hidrocarbonado divalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, etenileno, propenileno, y similares.
- "Alquinilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace, por ejemplo, etinilo, propinilo, y similares.
- 20 "Alquinileno" significa un radical hidrocarbonado divalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace, por ejemplo, etinileno, propinileno, y similares.
- "Alcoxi" significa un radical -OR donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, y similares.
- 25 "Acilo" significa un radical -C(O)R en donde R es alquilo o haloalquilo por ejemplo, acetilo, trifluoroacetilo, y similares.
- "Acilamino" significa un radical -NRC(O)R' en donde R es hidrógeno o alquilo, y R' es alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, acetilamino, 2-amino-2-metilpropionamida, y similares.
- "Halo" significa flúor, cloro, bromo, o yodo, generalmente flúor y cloro.
- 30 "Haloalquilo" significa alquilo sustituido con uno o más halo átomos iguales o diferentes, por ejemplo, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, y similares.
- 35 "Ariilo" significa un radical hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 6 a 10 átomos en el anillo por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y similares. El anillo de ariilo puede estar opcionalmente fusionado a un anillo saturado monocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, siendo el resto de los átomos del anillo C en donde uno o dos átomos de C son opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo. Radicales ariilo representativos con anillos fusionados incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxano, cromano, isocromano, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,3-dihidroisobenzofurano, benzo[1,3]dioxol, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 2,3-dihidro-1H-indol, 2,3-dihidro-1H-isoindol, benzimidazol-2-ona, 3H-benzoxazol-2-ona, y similares.
- 40 "Heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos en el anillo que contiene uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O, o S, siendo el resto de los átomos del anillo C. El término también incluye aquellos radicales en donde un heteroátomo dentro del anillo ha sido oxidado o cuaternizado, tal como, por ejemplo, para formar un N-óxido o una sal cuaternaria. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, tienilo, benzotienilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, imidazolilo, furanilo, benzofuranilo, tiazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, 2-piridonilo, 4-piridonilo, N-alquil-2-piridonilo, pirazinonilo, piridazinonilo, pirimidinonilo, oxazolonoilo, y sus correspondientes N-óxidos, (por ejemplo N-óxido de piridilo, N-óxido de quinolinilo), sus sales cuaternarias y similares.
- 45 "Heterociclo" o "heterociclilo" significa un radical no aromático cíclico de 3 a 8 átomos en el anillo en el cual uno o
- 50

dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, o S(O)_n, (en donde n es un entero de 0 a 2), siendo el resto de átomos del anillo C en donde uno o dos átomos de C son opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo. El término también incluye aquellos radicales en donde un átomo de nitrógeno del anillo ha sido oxidado o cuaternizado, tal como, por ejemplo, para formar un N-óxido o una sal cuaternaria. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, piperidino, morfolino, piperazino, pirrolidino, oxirano, dioxano, 1,3-dioxolano, 2,2-dimetil-1,3-dioxalano, sulfolano, 2-oxazolidono, 2-imidazolidono, S,S-dioxo-tiomorfolino, y similares.

"Heterocicloamino" significa un grupo cíclico monovalente saturado de 4 a 8 átomos en el anillo, en donde al menos un átomo del anillo es N y opcionalmente contiene un átomo adicional del anillo seleccionado de N o O, siendo el resto de átomos del anillo C. El término incluye grupos tales como pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino y similares.

"Alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o cicloalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o cicloalquilo, como se definió aquí, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, fenilo, bencilo, haloalquilo, heteroalquilo, halo, ciano, heterociclilo, acilo, -OR (en donde R es hidrógeno o alquilo), -NRR' (en donde R y R' son independientemente seleccionados entre hidrógeno, acilo, o alquilo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, ciano, halo o heterociclilo), -NHCOR (en donde R es alquilo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, ciano, halo o heterociclilo), -NRS(O)_nR' (en donde R es hidrógeno o alquilo, n es un entero de 0 a 2; y R' es hidrógeno, alquilo o heteroalquilo, y está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, ciano, halo o heterociclilo), -NRS(O)_nNR'R" (en donde R es hidrógeno o alquilo, n es un entero de 0 a 2; y R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo o heteroalquilo y están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, alcoxi, ciano, halo o heterociclilo), -S(O)_nR (en donde n es un entero de 0 a 2; y R es hidrógeno, alquilo o heteroalquilo y está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, ciano, halo o heterociclilo), -S(O)_nNRR' (en donde n es un entero de 0 a 2; y R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo o heteroalquilo y están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, alcoxi, ciano, halo o heterociclilo), -COOR, - (alqueno)COOR (en donde R es hidrógeno o alquilo), -CONR'R" o -(alqueno)CONR'R" (en donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo, o ambos forman un anillo heterociclilo con el átomo de nitrógeno al cual están unidos).

"Ariolo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos" significa un anillo de ariolo, heteroarilo o heterociclilo como se definió anteriormente, que está opcionalmente independientemente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, fenilo, bencilo, haloalquilo, heteroalquilo, halo, ciano, acilo, -OR (en donde R es hidrógeno o alquilo), -NRR' (en donde R y R' son independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquilo o acilo), -NHCOR (en donde R es alquilo), -NRS(O)_nR' (en donde R es hidrógeno o alquilo, n es un entero de 0 a 2 y R' es hidrógeno, alquilo o heteroalquilo), -NRS(O)_nNR'R" (en donde R es hidrógeno o alquilo, n es un entero de 0 a 2 y R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo o heteroalquilo), -S(O)_nR (en donde n es un entero de 0 a 2 y R es hidrógeno, alquilo o heteroalquilo), -S(O)_nNRR' (en donde n es un entero de 0 a 2 y R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo o heteroalquilo), -COOR, - (alqueno)COOR (en donde R es hidrógeno o alquilo), -CONR'R" o -(alqueno)CONR'R" (en donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo).

"Heteroalquilo" significa un radical alquilo como se definió anteriormente, que transporta uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre -NR^aR^b, -OR^c en donde R^a, R^b y R^c son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo o acilo, o R^a y R^b juntos forman un grupo heterocicloamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, acetoximetilo, 3-hidroxipropilo, 1,2-dihidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-aminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-acetilaminoetilo, 3-[pirrolidin-1-il]etilo y similares.

"Heteroalqueno" significa un radical alqueno como se definió anteriormente, que transporta uno o dos sustituyentes seleccionados entre -NR^aR^b, -OR^c o -S(O)_nR^d en donde R^a, R^b y R^c son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo, y R^d es alquilo o -NRR' (en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo). Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 3-hidroxil-1-propeno, 3-aminoprop-1-eno, 2-aminosulfonileno, 2-metilsulfonileno, y similares.

"Heteroalquino" significa un radical alquino como se definió anteriormente, que transporta uno o dos sustituyentes seleccionados entre -NR^aR^b, -OR^c, -S(O)_nR^d o -S(O)_nNRR' (en donde R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo) en donde R^a, R^b y R^c son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo, y R^d es alquilo y n es un entero de cero a dos. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 3-hidroxil-1-propino, 3-dimetilaminoprop-1-ino y similares.

"Heteroalcoxi" significa un radical -OR en donde R es un grupo heteroalquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, 2-aminoetoxi, y similares.

"Heteroalquilamino" significa un radical -NR^aR^b en donde R^a es hidrógeno o alquilo, y R^b es un grupo heteroalquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, 2-hidroxietilamino, 3-dimetilaminopropilamino, y similares.

"Heterocicilalquilo opcionalmente sustituido" significa un radical $-R^aR^b$ en donde R^a es un grupo alquileo, y R^b es un grupo heterocicilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente por ejemplo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 3-(piperidin-1-il)-2-metilpropilo, y similares.

5 "Heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido" significa un radical R^aR^b en donde R^a es un grupo alquenileno y R^b es un grupo heterocicilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente por ejemplo, 3-(morfolin-4-il)prop-1-enilo, 3-(piperidin-1-il)prop-1-enilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-enilo, y similares.

"Heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido " significa un radical $-R^aR^b$ en donde R^a es un grupo alquinilo y R^b es un grupo heterocicilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente por ejemplo, 3-(morfolin-4-il)prop-1-inilo, 3-(piperidin-1-il)prop-1-inilo, y similares.

10 "Heterocicilalkoxi opcionalmente sustituido " significa un radical $-OR$ en donde R es un grupo heterocicilalquilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente, por ejemplo, 2-(morfolin-4-il)-etoxi, 3-(piperazin-1-il)propoxi, 2-[2-oxopirrolidin-1-il]etoxi, y similares.

15 "Heterocicilalquilamino opcionalmente sustituido" significa un radical $-NR^aR^b$ en donde R^a es hidrógeno o alquilo y R^b es un grupo heterocicilalquilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente, por ejemplo, 2-(pirrolidin-2-il)etilamino, 3-(piperidin-1-il)propilamino, y similares.

"Heteroaralquilo opcionalmente sustituido significa un radical $-O-R^a$ en donde R^a es un radical heteroaralquilo por ejemplo 2-(piridin-3-il)etoxi, 2-[3(2H)-piridazon-1-il]etoxi y similares.

20 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descritos posteriormente pueden pero no necesariamente ocurrir, y que la descripción incluye ejemplos en donde el evento o la circunstancia ocurren y ejemplos en los que no. Por ejemplo, "grupo arilo opcionalmente mono o di-sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede pero no necesariamente estar presente, y la descripción incluye situaciones en donde el grupo arilo está mono o di-sustituido con un grupo alquilo y situaciones en donde el grupo heterociclo no está sustituido con el grupo alquilo.

25 "Grupo de protección amino" se refiere a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger átomos de nitrógeno contra reacciones indeseables durante procedimientos de síntesis por ejemplo, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), tert-butoxicarbonilo (Boc), trifluoroacetilo, y similares.

30 A través de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser escogidos por alguien capacitado en este campo para proporcionar fracciones estables y compuestos. Se entiende también que los grupos químicos, como se describe aquí, pueden estar sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, según sea apropiado y se desee.

35 Todos los estereoisómeros de los compuestos suministrados aquí están contemplados, ya sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de compuestos suministrada aquí abarca todos los estereoisómeros posibles y sus mezclas. Abarca las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tengan la actividad específica. Las formas racémicas pueden ser resueltas por medio de métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por medio de cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden ser obtenidos de los racematos a partir de los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sales con un ácido ópticamente activo seguido por cristalización.

40 Los compuestos suministrados aquí también pueden tener formas de profármacos. Cualquier compuesto que sea convertido *in vivo* para proveer el agente bioactivo es un profármaco. Se conocen bien diferentes formas de profármacos en el arte. Para los ejemplos de tales derivados de profármacos, véase, por ejemplo:

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol.42, p. 309 - 396, edited by K. Widder, et al. (Acamedic Press, 1985);

45 b) A Textbook of Drug Design y Development, edited by Krosgaard - Larsen y H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, p. 113 - 191 (1991); y

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1 - 38 (1992), cada uno de los cuales es incorporado aquí por referencia.

Como se utiliza aquí, tratamiento significa cualquier forma en la cual uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno son mejorados o bien alterados en forma benéfica. Tratamiento también abarca aquí cualquier uso

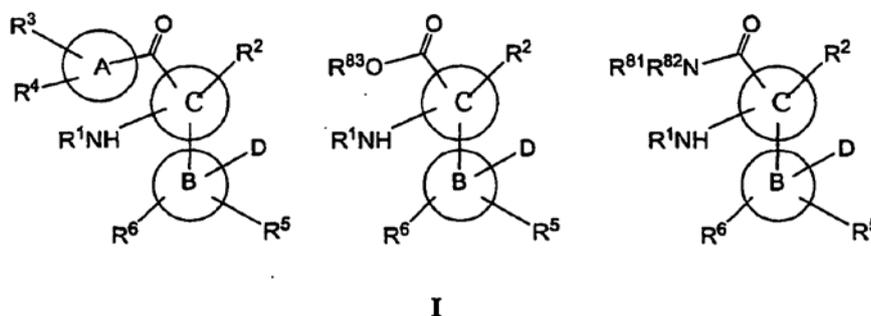
farmacéutico de los compuestos y composiciones, tales como el uso para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38, o enfermedades o trastornos en los cuales la actividad de la quinasa p38, incluida la actividad e las quinasas p38 α y p38 β , está implicada.

- 5 Como se utiliza aquí, mejoramiento de los síntomas de un trastorno particular por medio de la administración de un compuesto particular o composición farmacéutica se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o temporal que pueda ser atribuida a o asociada con la administración de la composición.

Como se utiliza aquí, IC₅₀ se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto particular de prueba que logra una inhibición del 50% de una respuesta máxima, tal como la modulación de la actividad de la quinasa p38a, en un ensayo que mide tal respuesta.

10 B. Compuestos

Los compuestos suministrados aquí para uso en los métodos son activos en los ensayos que miden la actividad de la quinasa p38, incluyendo, pero sin limitarse a, actividad de la quinasa p38 α y p38 β . Se divulgan los compuestos de las fórmulas I:



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R¹ es hidrógeno, acilo o -P(O)(OH)₂;

R² es hidrógeno, halo, alquilo o alquiltio;

A es un arilo, heteroarilo o un anillo heterociclilo opcionalmente fusionado con un anillo fenilo, siempre y cuando el anillo de heterociclilo esté unido al grupo carbonilo a través de un átomo del anillo carbonado;

- 20 B es un anillo arilo o heteroarilo;

C es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo;

D es heteroarilo, heteroarilo opcionalmente sustituido o -C(O)NR⁸⁰R⁸¹, en donde R⁸⁰ y R⁸¹ son independientemente hidrógeno,

alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxí, heteroarilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 25 R³ es seleccionado entre el grupo que consiste de:

(a) amino, alquilamino o dialquilamino;

(b) acilamino;

(c) heterociclilo opcionalmente sustituido;

(d) arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos;

- 30 (e) heteroalquilo;

(f) heteroalquenilo;

- (g) heteroalquinilo;
- (h) heteroalcoxi;
- (i) heteroalquilamino;
- (j) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;
- 5 (k) heterociclilaquenilo opcionalmente sustituido;
- (l) heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido;
- (m) heterociclilalcoxi o heterocicliloxi opcionalmente sustituidos;
- (n) heterociclilalquilamino opcionalmente sustituido;
- (o) heterociclilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido;
- 10 (p) heteroalquilcarbonilo;
- (q) $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ en donde R^6 es alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;
- (r) $-\text{NHSO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ en donde R^7 y R^8 son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- (s) $-\text{Y}-(\text{alquileo})-\text{R}^9$ en donde: Y es un enlace sencillo, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{S}(\text{O})_n-$ (en donde n es un entero de 0 a 2); y R^9 es halo, ciano, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{COOR}^{11}$, $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$ o $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, en donde R^{10} es alquilo o heterociclo opcionalmente sustituido, R^{11} es alquilo, y R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- 15 (u) $-\text{C}(=\text{NR}^{20})(\text{NR}^{21}\text{R}^{22})$ en donde R^{20} , R^{21} y R^{22} representan independientemente hidrógeno, alquilo o hidroxilo, o R^{20} y R^{21} juntos son $-(\text{CH}_2)_n-$ en donde n es 2 o 3 y R^{22} es hidrógeno o alquilo;
- 20 (u) $-\text{NHC}(\text{X})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ en donde X es $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$, y R^{23} y R^{24} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- (v) $-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ en donde R^{25} y R^{26} representan independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, o R^{25} y R^{26} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 25 (w) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{27}$ en donde n es un entero de 0 a 2, y R^{27} es alquilo, heteroalquilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido o $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ en donde R^{28} y R^{29} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- (x) cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo y cicloalquilalquinilo, todos opcionalmente sustituidos con alquilo, halo, hidroxilo o amino;
- (y) arilaminoalquileno o heteroarilaminoalquileno;
- 30 (z) Z-alquilen- $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ o Z-alquilen- OR^{32} en donde Z es $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{alquilo inferior})-$ o $-\text{O}-$, y R^{30} , R^{31} y R^{32} son independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- (aa) $-\text{OC}(\text{O})-\text{alquileo}-\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{OC}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$ (en donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo);
- (bb) heteroarilalquilenilo o heteroarilalquinileno;
- (cc) hidrógeno;
- 35 (dd) halo;
- (ee) pseudohalo;

(ff) hidroxí;

(gg) alcoxi opcionalmente sustituido;

5 (hh) C(L)R⁴⁰, en donde L es O, S o NR⁵⁵; R⁴⁰ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, C(L)R⁵⁶, halo pseudohalo, OR¹⁵, SR⁵⁵, NR⁵⁷R⁵⁸ o SiR⁵²R⁵³R⁵⁴, en donde R⁵², R⁵³ y R⁵⁴ se seleccionan como en (i) o (ii) de la siguiente manera (i) R⁵², R⁵³ y R⁵⁴ son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, OR⁵⁵ o NR⁶²R⁶³; o (ii) cualquiera

10 dos entre R⁵², R⁵³ y R⁵⁴ juntos forman alqueno, alqueno, alquino, heteroalqueno; y el otro se selecciona como en (i); R⁵⁵ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo; R⁵⁶ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, OR⁵⁵ o NR⁶⁴R⁶⁵; en donde R⁶⁴ y R⁶⁵ son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, OR⁶⁶ o NR⁶²R⁶³, o R⁶⁴ y R⁶⁵ juntos forman alqueno, alqueno, alquino, heteroalqueno, en donde R⁶⁶ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo; R⁵⁷ y R⁵⁸ se seleccionan como en (i) o (ii) de la siguiente manera (i) R⁵⁷ y R⁵⁸ son independientemente

15 cada uno hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, OR⁵⁵, NR⁶⁷R⁶⁸ o C(L)R⁶⁹, en donde R⁶⁷ y R⁶⁸ son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, o juntos forman alqueno, alqueno, alquino, heteroalqueno; y R⁶⁹ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, OR⁷⁰ o NR⁶²R⁶³, en donde R⁷⁰ es alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo; o (ii) R⁵⁷ y R⁵⁸ juntos forman alqueno, alqueno, alquino, heteroalqueno; R⁶² y R⁶³ son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, o R⁶² y R⁶³ juntos forman alqueno, alqueno, alquino, heteroalqueno; y (ii) alquilo

20 opcionalmente sustituido;

25 R⁴ es seleccionado entre el grupo que consiste de:

(a) hidrógeno;

(b) halo;

(c) alquilo;

(d) alcoxi; y

30 (e) hidroxí;

R⁵ es seleccionado entre el grupo que consiste de

(a) hidrógeno;

(b) halo;

(c) alquilo;

35 (d) haloalquilo;

(e) tioalquilo;

(f) hidroxí;

(g) amino;

(h) alquilamino;

40 (i) dialquilamino;

(j) heteroalquilo;

(k) heterociclo opcionalmente sustituido;

- (l) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;
- (m) heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido;
- (n) alquilsulfonilo;
- (o) aminosulfonilo, mono-alquilaminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo;

5 (p) heteroalcoxi; y

(q) carboxi;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste de:

(a) hidrógeno;

(b) halo;

10 (c) alquilo; y

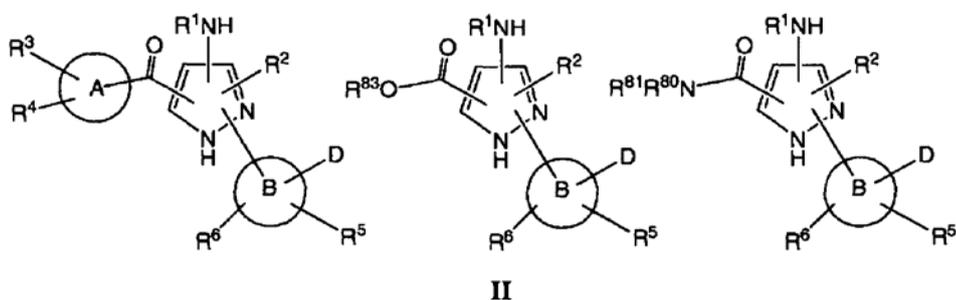
(d) alcoxi.

En una realización, C es un anillo de imidazol.

En otra realización, C es un anillo de pirazol.

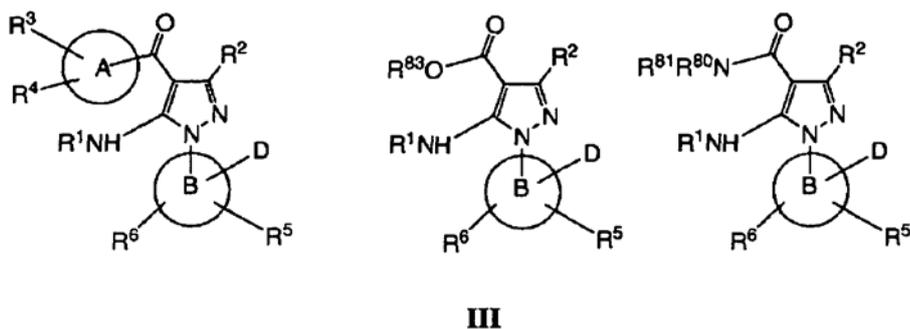
1. Compuestos a base de pirazol

15 En una realización de la invención, C es un anillo de pirazol y los compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 1 tienen las fórmulas II:



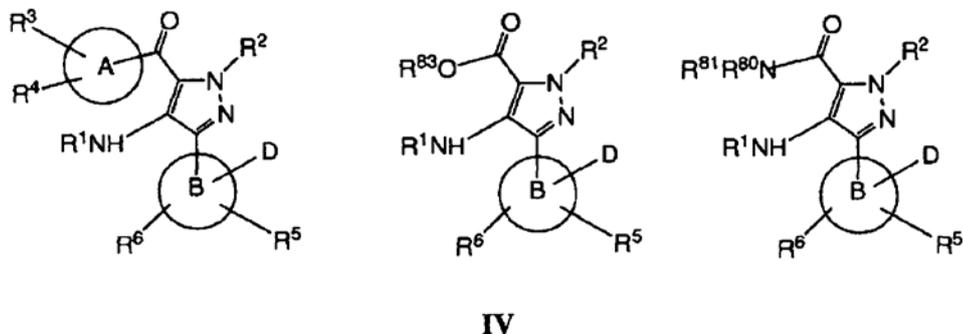
20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables son como se define en la reivindicación 1. En esta realización, el hidrógeno del grupo NH del anillo puede ser reemplazado por uno de los sustituyentes mostrado en la estructura (es decir, -C(O)-A(R³)(R⁴), -R², o -B(D)(R⁶)(R⁵)).

En otra realización de la invención, los compuestos utilizados tienen las fórmulas III:



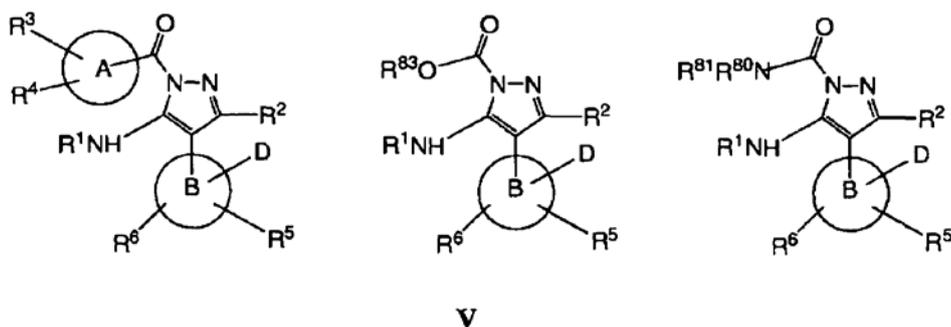
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables son como se define en la reivindicación 1.

En otra realización de la invención, los compuestos usados tienen las fórmulas IV:



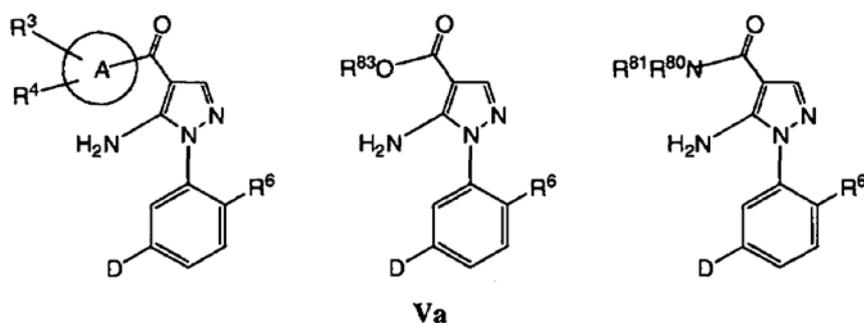
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables son como se define en la reivindicación 1.

En otra realización de la invención, los compuestos usados tienen las fórmulas V:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables son como se define en la reivindicación 1.

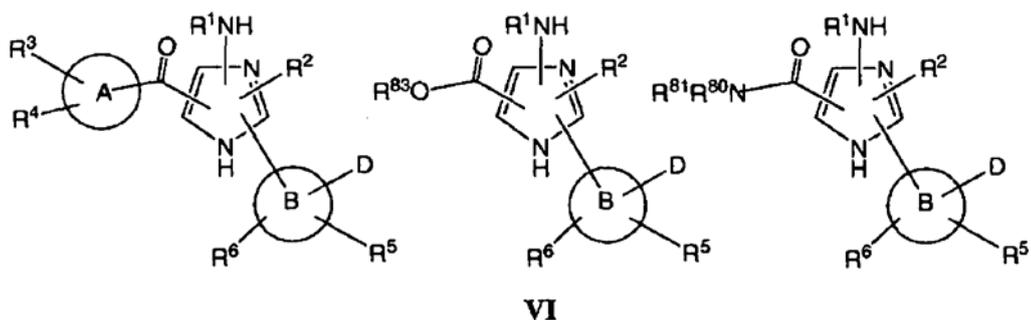
En otra realización de la invención, los compuestos usados tienen las fórmulas Va:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A, D, R³, R⁴, y R⁶ son como se define en la reivindicación 1.

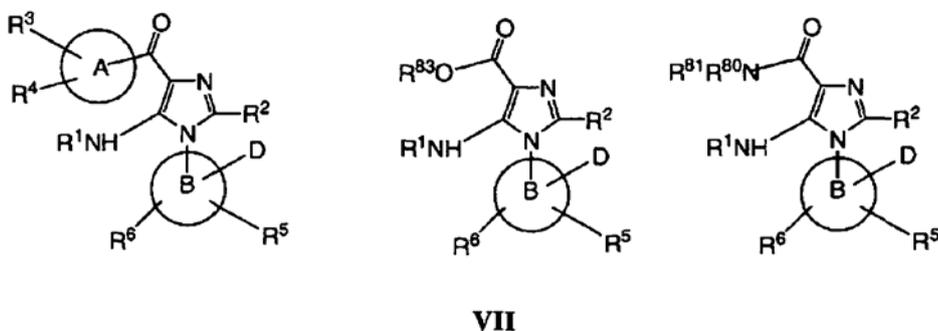
15 2. Compuestos con base en imidazol

En otra realización de la invención, los compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 1 son compuestos con base en imidazol de las fórmulas VI:



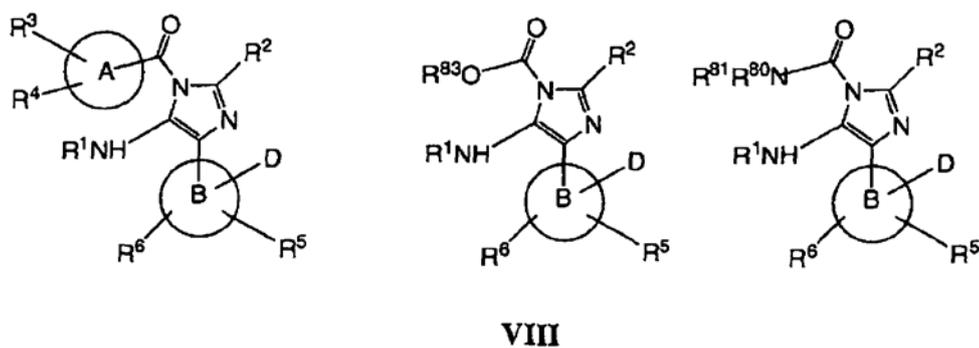
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables son como se define en la reivindicación 1. En esta realización, el hidrógeno del grupo NH del anillo puede ser reemplazado por uno de los sustituyentes mostrados en la estructura (es decir, -C(O)-A(R³)(R⁴), -R², o -B(D)(R⁶)(R⁵).

5 En otra realización de la invención, los compuestos usados tienen las fórmulas VII:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables son como se define en la reivindicación 1.

En otra realización de la invención, los compuestos usados tienen las fórmulas VIII:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables son como se define en la reivindicación 1.

3. Otras realizaciones

15

En otras realizaciones, los compuestos para uso en los métodos suministrados aquí tienen las fórmulas anteriores, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R¹ es hidrógeno. En otra realización, R² es hidrógeno o alquilo inferior. En otra realización, R² es hidrógeno.

En otra realización, A es un anillo de fenilo.

En otra realización, B es un anillo de fenilo.

En otra realización, R⁸⁰ es hidrógeno. En otra realización, R⁸¹ es cicloalquilo o alcoxi. En otra realización, R⁸¹ es

cicloalquilo C₃₋₆ o alcoxi C₁₋₆. En otra realización, R⁸¹ es ciclopropilo o metoxi.

En otra realización R⁵ es metilo.

En otra realización, R⁶ es hidrógeno.

5 También se divulgan compuestos para uso en los métodos suministrados aquí que tienen las fórmulas anteriores, incluyendo las fórmulas I - VIII, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R¹ es hidrógeno, acilo o -P(O)(OH)₂;

R² es hidrógeno, halo, alquilo o alquiltio;

A es un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente fusionado a un anillo de fenilo siempre y cuando el anillo heterociclilo esté unido al grupo carbonilo a través de un átomo de carbono del anillo;

10 B es un anillo arilo o heteroarilo;

D es heteroarilo, heteroarilo opcionalmente sustituido o -C(O)NR⁸⁰R⁸¹ (en donde R⁸⁰ y R⁸¹ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, heteroarilo o heteroarilo opcionalmente sustituido); R³ se selecciona entre el grupo que consiste de:

(a) amino, alquilamino o dialquilamino;

15 (b) acilamino;

(c) heterociclilo opcionalmente sustituido;

(d) arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

(e) heteroalquilo;

(f) heteroalquenilo;

20 (g) heteroalquinilo;

(h) heteroalcoxi;

(i) heteroalquilamino;

(j) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

(k) heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido;

25 (l) heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido;

(m) heterociclilalcoxi o heterocicliloxi opcionalmente sustituido;

(n) heterociclilalquilamino opcionalmente sustituido;

(o) heterociclilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido;

(p) heteroalquilcarbonilo;

30 (q) -NHSO₂R⁶ en donde R⁶ es alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

(r) -NHSO₂NR⁷R⁸ en donde R⁷ y R⁸ son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;

(s) -Y-(alquilen)-R⁹ en donde: Y es un enlace sencillo, -O-, -NH- o -S(O)_n (en donde n es un entero de 0 a 2); y R⁹ es ciano, heteroarilo opcionalmente sustituido, -COOH, -COR¹⁰, -COOR¹¹, -CONR¹²R¹³, -SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹⁵R¹⁶, -NHSO₂R¹⁷ o -NHSO₂NR¹⁸R¹⁹, en donde R¹⁰ es alquilo o heterociclo opcionalmente sustituido, R¹¹ es alquilo, y R¹²,

$R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ y R^{19} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;

(v) $-C(=NR^{20})(NR^{21}R^{22})$ en donde R^{20}, R^{21} y R^{22} representan independientemente hidrógeno, alquilo o hidroxilo, o R^{20} y R^{21} juntos son $-(CH_2)_n-$ en donde n es 2 o 3 y R^{22} es hidrógeno o alquilo;

5 (u) $-NHC(X)NR^{23}R^{24}$ en donde X es $-O-$ o $-S-$, y R^{23} y R^{24} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;

(v) $-CONR^{25}R^{26}$ en donde R^{25} y R^{26} representan independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, o R^{25} y R^{26} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 (w) $-S(O)_nR^{27}$ en donde n es un entero de 0 a 2, y R^{27} es alquilo, heteroarilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido o $-NR^{28}R^{29}$ en donde R^{28} y R^{29} are, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;

(x) cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo y cicloalquilalquinilo, todos opcionalmente sustituidos con alquilo, halo, hidroxilo o amino;

(y) arilaminoalquileno o heteroarilaminoalquileno;

15 (z) Z -alquileno- $NR^{30}R^{31}$ o Z -alquileno- OR^{32} en donde Z es $-NH-$, $-N$ (alquilo inferior)- o $-O-$, y R^{30}, R^{31} y R^{32} son independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;

(aa) $-OC(O)$ -alquilen- CO_2H o $-OC(O)-NR'R''$ (en donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo); y

(bb) heteroarilalquilenilo o heteroarilalquinileno; R^4 se selecciona entre el grupo que consiste de:

(a) hidrógeno;

(b) halo;

20 (c) alquilo;

(d) alcoxi; y

(e) hidroxilo;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste de

(a) hidrógeno;

25 (b) halo;

(c) alquilo;

(d) haloalquilo;

(e) tioalquilo;

(f) hidroxilo;

30 (g) amino;

(h) alquilamino;

(i) dialquilamino;

(j) heteroalquilo;

(k) heterociclo opcionalmente sustituido;

- (l) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;
- (m) heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido;
- (n) alquilsulfonilo;
- (o) aminosulfonilo, mono-alquilaminosulfonilo o di-alquilaminosulfonilo;

5 (p) heteroalcoxi; y

(q) carboxi;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste de:

(a) hidrógeno;

(b) halo;

10 (c) alquilo; y

(d) alcoxi;

profármacos, isómeros individuales, mezclas de isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En aún otra realización de la invención, los compuestos son aquellos en donde R¹ y R² son hidrógeno y B es fenilo.

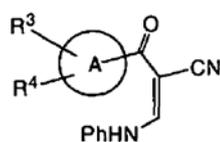
En una realización adicional, los compuestos son aquellos en donde R³ está en la posición 3.

15 En aún otra realización, los compuestos son aquellos en donde R⁵ es 2-Me y R⁶ es hidrógeno.

C. Preparación de los compuestos

También se provee aquí un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), cuyo proceso involucra las etapas de:

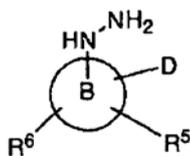
(i) hacer reaccionar un 2-ceto-3-fenilaminoacrilonitrilo de fórmula 1:



1

20

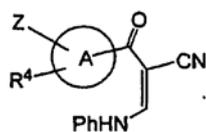
con una hidracina de fórmula 2:



2

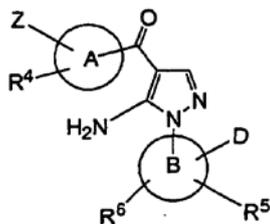
en donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definió aquí para proporcionar un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ es hidrógeno; o

25 (ii) hacer reaccionar un 2-ceto-3-fenilaminoacrilonitrilo de fórmula 3:



3

en donde Z es ya sea un grupo hidroxilo, nitro o halo y R^4 es como se definió aquí con una hidracina de fórmula 2 para proporcionar un compuesto de fórmula 4:



4

5 seguido por la conversión del grupo Z al grupo deseado R^3 para proporcionar un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es hidrógeno;

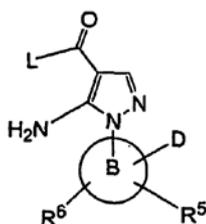
(iii) opcionalmente modificar cualquiera de los grupos R^1 , R^3 , R^4 , R^5 o R^6 ;

(iv) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I) preparado en las etapas (i), (ii) o (iii) anteriores en la correspondiente sal de adición ácida por medio de tratamiento con un ácido;

10 (v) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I) preparado en las etapas (i), (ii) o (iii) anteriores, en la correspondiente base libre por medio de tratamiento con una base; y

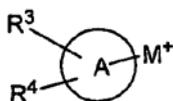
(vi) opcionalmente separar una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de fórmula (I) preparado en las etapas (i) - (v) anteriores, para producir un estereoisómero individual.

15 También se provee aquí un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), cuyo proceso involucra hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5:



5

en donde R^5 y R^6 son como se define aquí y L es un grupo saliente bajo condiciones de reacción de desplazamiento organometálico, que incluyen, pero no se limitan a, halo, pseudohalo, ariloxi, perfluoroariloxi, N-alcoxi-amino, incluyendo N-metoxiamino, con un reactivo organometálico de fórmula:



20

en donde R^3 y R^4 son como se define aquí y M es una fracción metálica, que incluye, pero no se limita a, un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, y un metal de transición, tal como Li, K y Mg, para proveer un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es hidrógeno;

(ii) opcionalmente modificar cualquiera de los grupos R^1 , R^3 , R^4 , R^5 o R^6 ;

(iii) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I) preparado en las etapas (i) o (ii) anteriores, a la correspondiente sal de adición ácida por medio de tratamiento con un ácido;

5 (iv) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I) preparado en las etapas (i) o (ii) anteriores, a la correspondiente base libre por medio de tratamiento con una base; y opcionalmente separar una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de fórmula (I) preparado en las etapas (i) o (iv) anteriores, para producir un estereoisómero individual.

10 Los compuestos divulgados aquí son solamente ejemplos, y alguien normalmente capacitado en el arte puede preparar fácilmente compuestos en la misma forma divulgada aquí utilizando métodos bien conocidos de síntesis química, incluyendo métodos similares a aquellos ejemplificados aquí.

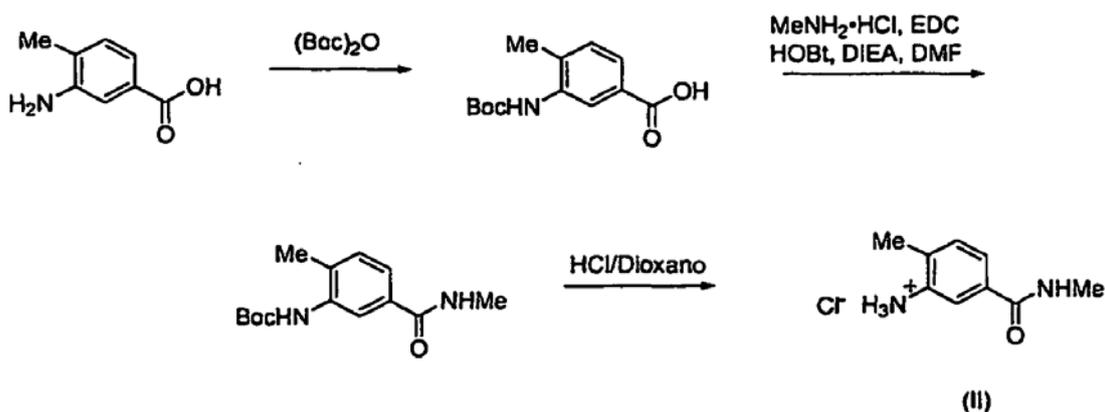
Compuestos suministrados aquí generalmente pueden ser preparados de acuerdo con los siguientes esquemas y el conocimiento de alguien normalmente capacitado en el arte. Se describen métodos adicionales de síntesis, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos Nos. 6.376.527; 6.316.466 y 6.444.696, y en la publicación de la solicitud internacional de patente No. WO 99/57101, cada una de las cuales se incorpora aquí por referencia.

15 Además de los documentos incorporados por referencia divulgamos los siguientes ejemplos no limitantes de métodos útiles para la producción de los compuestos suministrados aquí (véanse, los Esquemas 1 - 8, más abajo).

20 Las aminas unidas a sistemas anulares arilo o heteroarilo son útiles como intermediarios en la preparación de los compuestos suministrados aquí. Existen muchos métodos para la preparación de tales compuestos intermedios conocidos por alguien capacitado en el arte de la química orgánica. Diferentes métodos de preparación de aminas útiles en la preparación de los compuestos suministrados aquí se ilustran en los esquemas 1 - 7.

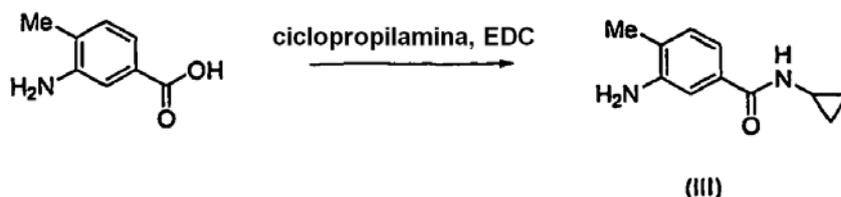
25 La anilina sustituida de tipo (II) útil aquí puede ser preparada a partir del ácido 3-amino-4-metil-benzóico comercialmente disponible como se describe en el Esquema 1, utilizando métodos similares a aquellos divulgados en la publicación de la solicitud internacional de patente No. WO 02/40486. La anilina está protegida por medio de un grupo Boc. Esto es seguido por condensación con metilamina utilizando el agente de acoplamiento EDC y HOBt. El grupo Boc es luego removido por medio de HCl en dioxano para producir la anilina sustituida deseada de tipo (II) como una sal clorhidrato.

Esquema 1



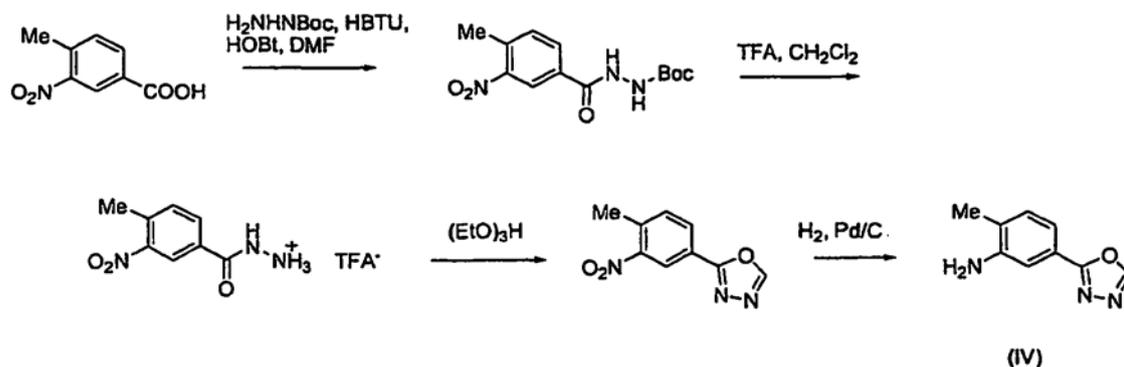
30 Las anilinas sustituidas de tipo (III) útiles aquí pueden ser preparadas a partir del ácido 3-amino-4-metilbenzóico comercialmente disponible como se describe en el Esquema 2. La condensación con ciclopropilamina utilizando el agente de acoplamiento EDC produce una anilina de tipo (III).

Esquema 2



5 Las anilinas sustituidas de tipo (IV) útiles aquí pueden ser preparadas a partir del ácido 4-metil-3-nitrobenzónico como se describe en el Esquema 3, utilizando métodos similares a aquellos divulgados en la publicación de la solicitud internacional de patente No. WO 03/033482. La condensación del ácido con t-butoxicarbonilhidracida utilizando el agente de acoplamiento HBTU y HOBt produce hidracida de acilo protegida. La desprotección con TFA, seguido por condensación con trietil ortoformato produce el nitrotolueno sustituido con oxadiazolilo. La hidrogenación del grupo nitro produce la anilina deseada de tipo (IV).

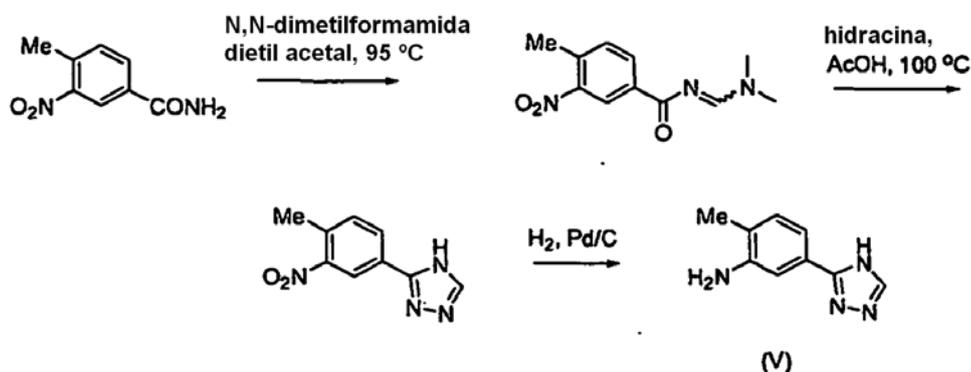
Esquema 3



10

15 Las anilinas sustituidas de tipo (V) útiles aquí pueden ser preparadas a partir de 4-metil-3-nitrobenzamida comercialmente disponible como se describe en el Esquema 4, utilizando métodos descritos por Han et al. [J. Med. Chem., 41, 2019 - 2028 (1998)]. La carboxamida de arilo indicada fue condensada con N,N-dimetilformamida dietil acetal. Esto fue seguido por reacción con hidracina en ácido acético para formar un nitrotolueno sustituido con triazolilo. La hidrogenación del grupo nitro produce la anilina deseada de tipo (V).

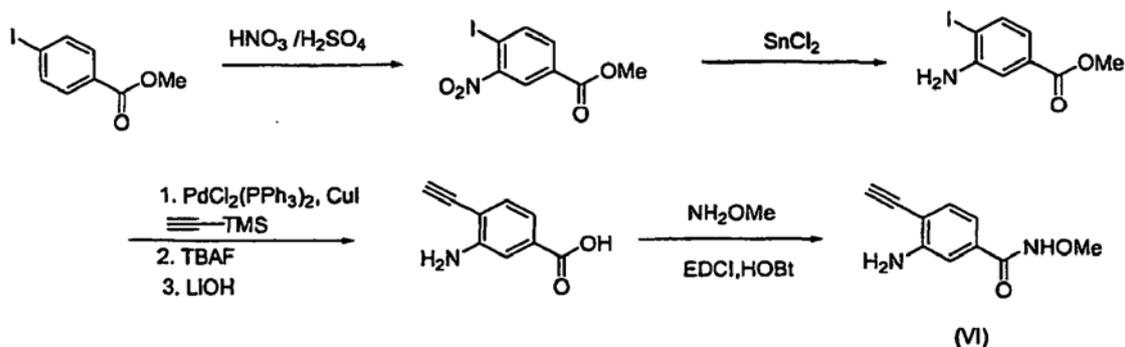
Esquema 4



20

Las anilinas sustituidas de tipo (VI) útiles aquí pueden ser preparadas a partir de metil 4-iodobenzoato comercialmente disponible como se describe en el Esquema 5. La nitración de un precursor aromático seguida por reducción del grupo nitro produce la anilina. El acoplamiento catalizado por paladio con etiniltrimetilsilano, seguido por destilación y saponificación produce el ácido aminobenzónico deseado sustituido con etinilo. El acoplamiento con metoxiamina utilizando el agente de acoplamiento EDC produce la anilina deseada (VI). Véase, por ejemplo, Eur. J. Org. Chem., 4607 (2001).

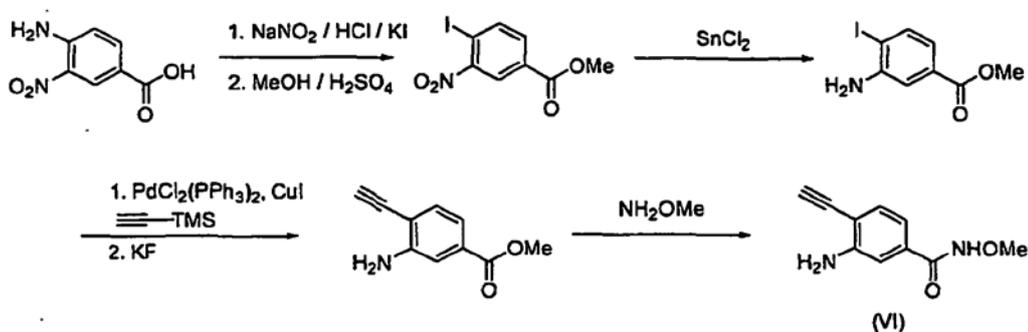
Esquema 5



5 Alternativamente, una anilina sustituida de tipo (VI) útil aquí puede ser preparada a partir del ácido 4-amino-3-nitrobenzónico como se describe en el Esquema 6. La sustitución por yoduro de la sal de arildiazonio, seguida por esterificación con metanol produce metil 4-iodo-3-nitrobenzoato. El grupo nitro puede ser reducido por SnCl₂ para producir la anilina deseada. El acoplamiento catalizado por paladio con etiniltrimetilsilano, seguido por destilación y saponificación produce el ácido aminobenzónico deseado sustituido con etinilo. El acoplamiento con metoxiamina utilizando el agente de acoplamiento EDC produce la anilina deseada (VI). Véase, por ejemplo, Eur. J. Org. Chem., 4607 (2001).

10

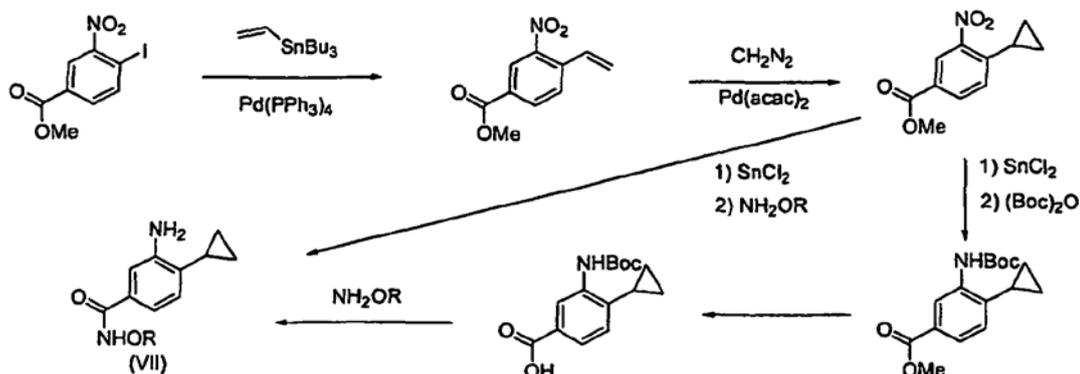
Esquema 6



15 Como se describe en el Esquema 7, las anilinas sustituidas de tipo (VII) útiles aquí pueden ser preparadas a partir de del compuesto intermedio metil 4-iodo-3-nitrobenzoato, que puede ser sintetizado como se muestra en el Esquema 6. El acoplamiento catalizado por paladio con viniltributylestaño seguido por adición de carbeno al doble enlace de estireno resultante produce el metil nitrobenzoato sustituido con ciclopropilo. La reducción del grupo nitro seguida por protección con Boc y saponificación produce el ácido 3-amino-4-ciclopropilbenzónico. El acoplamiento con una alcoxiamina utilizando el agente de acoplamiento EDC produce la anilina deseada (VII). Véase, por ejemplo, las publicaciones de las solicitudes internacionales de patente Nos. WO 02/092087 y WO 02/40486.

20

Esquema 7



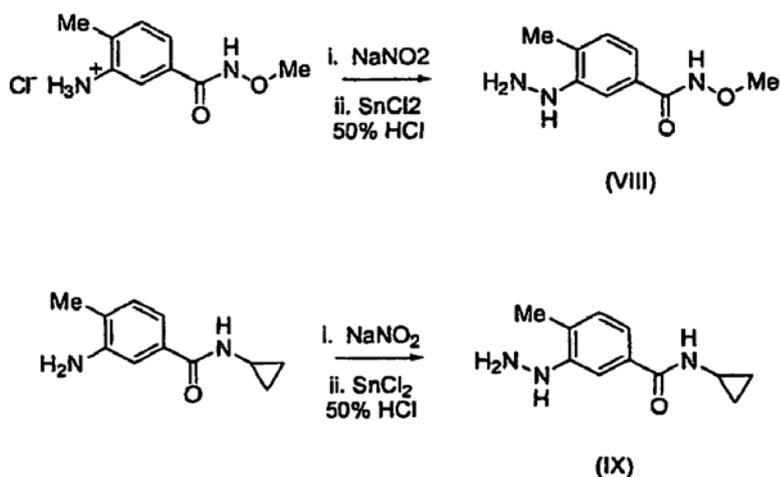
Las hidracinas unidas a sistemas anulares arilo o heteroarilo son útiles como compuestos intermedios aquí. Existen muchos métodos para la preparación de tales compuestos intermedios conocidos por alguien capacitado en el arte de la química orgánica. Un método para la preparación de algunas de las hidracinas útiles aquí es ilustrado en el Esquema 8.

Las hidracinas de arilo de tipo (VIII) útiles aquí pueden ser preparadas a partir de clorhidrato de 3-amino-N-metoxi-4-metilbenzamida, que en sí mismo puede ser preparado de acuerdo con los métodos divulgados en la publicación de la solicitud internacional de patente No. WO 02/40486. A través de la formación de la sal de arildiazonio y su posterior reducción por SnCl₂, se obtiene la hidracina deseada de tipo (VIII).

También como se describe en el Esquema 8, hidracinas de arilo de tipo (IX) útiles aquí pueden ser preparadas a partir de 3-amino-N-ciclopropil-4-metilbenzamida, que en sí mismo puede ser preparado de acuerdo con los métodos divulgados en el Esquema 2. A través de la formación de la sal de arildiazonio y su posterior reducción por SnCl₂, se obtiene la hidracina deseada de tipo (IX).

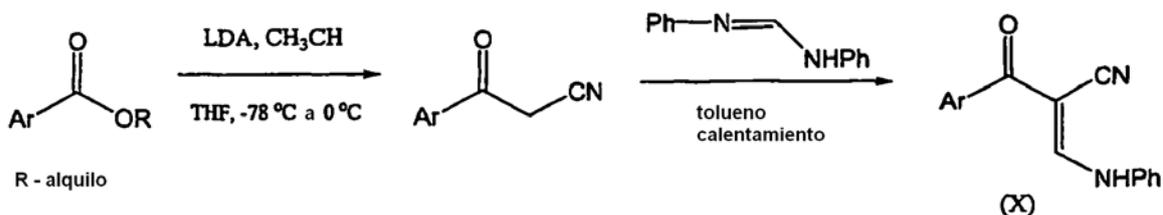
En forma similar, se pueden preparar también otras hidracinas a partir de amines tales como aquellas descritas anteriormente en los Esquemas 1 - 7.

Esquema 8



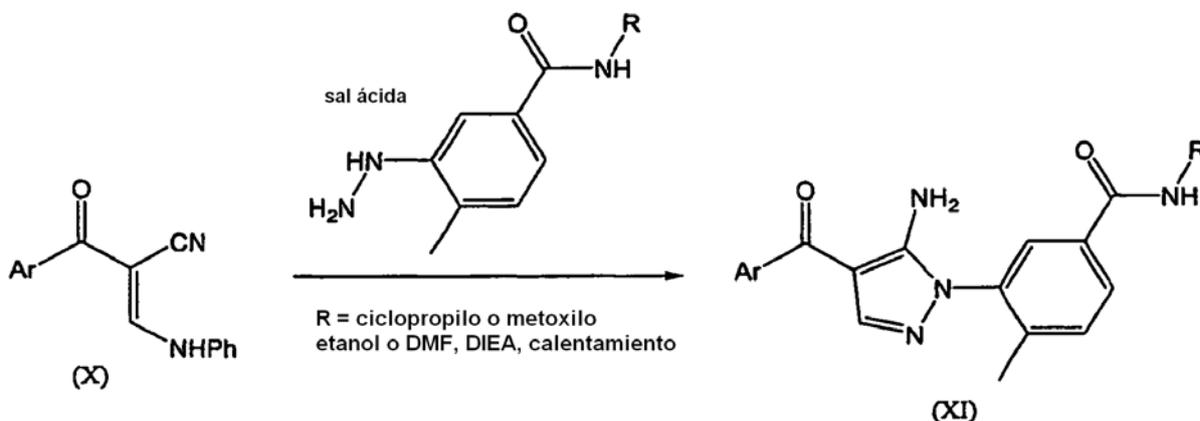
También, como se describe en el Esquema 9, acrilonitrilos de tipo (X) útiles aquí pueden ser preparadas a partir de un éster de arilo y acetonitrilo. El acetonitrilo puede ser tratado con diisopropilamida de litio en THF a -78 °C, seguido por la adición de el éster de arilo para producir el correspondiente ariloilacetonitrilo. Este compuesto intermedio reacciona luego con N,N'-difenilformamidina en un solvente tal como tolueno a reflujo para producir el acrilonitrilo deseado correspondiente de tipo (X).

Esquema 9



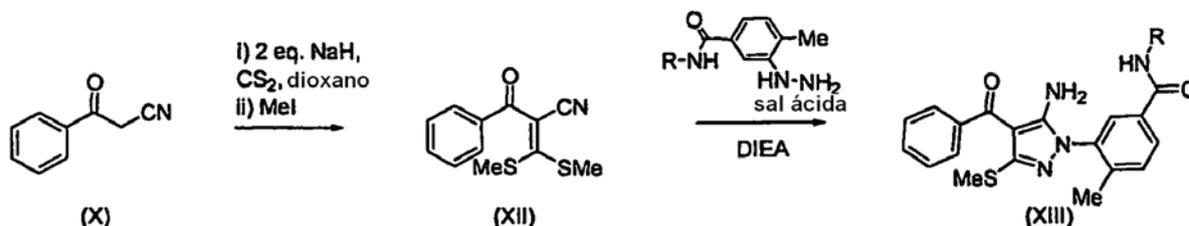
- 5 También, como se describe en el Esquema 10, aminopirazoles de tipo (XI) útiles aquí pueden ser preparados a partir de un acrilonitrilo de tipo (X), que en sí mismo puede ser preparado de acuerdo con los métodos divulgados en el Esquema 9, e hidracinas tales como aquellas de tipo (VIII) y (IX), que en sí mismas pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 8. El acrilonitrilo y la hidracina se calientan de 60 a 100 °C en un solvente tal como DMF o etanol para producir el aminopirazol deseado de tipo (XI).

Esquema 10



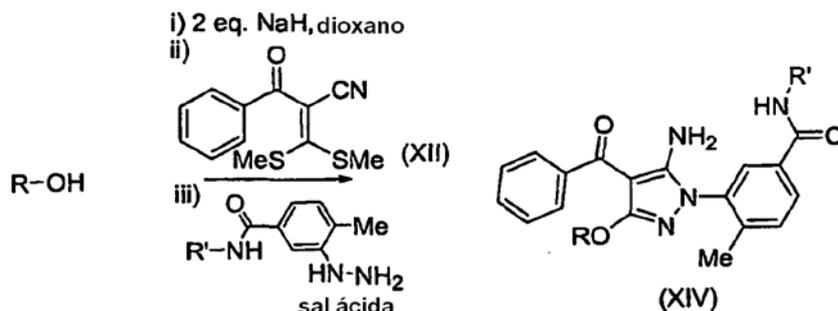
- 10 También, como se describe en el Esquema 11, los aminopirazoles de tipo (XIII) útiles aquí pueden ser preparados a partir de un acrilonitrilo de tipo (XII), que en sí mismo puede ser preparado por tratamiento de un acrilonitrilo de tipo (X), preparado de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 9, con hidruro de sodio y disulfuro de carbono seguido por tratamiento con yodometano, e hidracinas tales como aquellas de tipo (VIII) y (IX), que en sí mismas pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 8. El acrilonitrilo y la hidracina se calientan de 60 a 100 °C en un solvente tal como DMF o etanol para producir el aminopirazol deseado de tipo (XIII).

Esquema 11



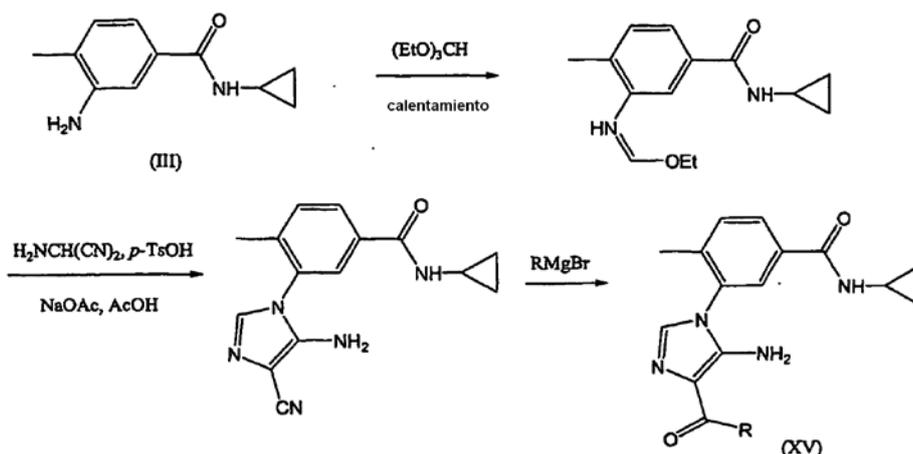
- 20 También, como se describe en el Esquema 12, aminopirazoles de tipo (XIV) útiles aquí pueden ser preparados a partir de un acrilonitrilo de tipo (XII), que en sí mismo puede ser preparado de acuerdo con los métodos descritos en Esquema 11, e hidracinas tales como aquellas de tipo (VIII) y (IX), que en sí mismas pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 8. El tratamiento de este compuesto intermedio (XII) con un alcóxido de alcohol antes de calentar de 60 a 100 °C con la hidracina en un solvente tal como DMF o etanol produce el aminopirazol deseado de tipo (XIII).

Esquema 12



5 También, como se describe en el Esquema 13, aminoimidazoles de tipo (XV) útiles aquí pueden ser preparados a partir de las anilinas sustituidas de tipo (III), que en sí mismas pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 2. La anilina se calienta en trietil ortoformato. Después de remover el solvente al vacío, se hizo reaccionar el producto con aminomalnonitrilo p-toluenosulfonato y acetato de sodio en ácido acético para producir el aminocianoimidazol intermedio. La reacción de este compuesto intermedio con un reactivo de Grignard produce el aminoimidazol deseado de tipo (XV).

Esquema 13



10

Los compuestos suministrados aquí pueden ser preparados a partir de hidracinas unidas a sistemas anulares arilo o heteroarilo utilizando métodos divulgados en las patentes de los Estados Unidos Nos. 6.316.466, 6.376.527 y 6.444.696.

15 Los métodos de síntesis adicionales útiles en la síntesis de los compuestos suministrados aquí se divulgan a continuación, cuyas divulgaciones se incorporan aquí por referencia en su totalidad:

- 1) J. Heterocyclic Chem. 17, 631 (1980)
- 2) Tetrahedron 55(48), 13703 (1999)
- 3) Patente Europea No. EP 0 713 876
- 4) Chemische Berichte 126(10), 2317 (1993)
- 20 5) Journal of Organic Chem. 58(24), 6620 (1993)
- 6) Tetrahedron Letters 35, 3239 (1973)
- 7) Journal of Chemical Research, Synopses 1, 2 (1997)
- 8) Boletín de la Sociedad Química del Perú 53(3), 150 (1987)

9) Journal of the Chemical Society, Chemical Communications 2, 35 (1973)

10) Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Series C: Sciences Chimiques 274(20), 1703 (1972)

También se suministran aquí compuestos preparados de acuerdo con un proceso divulgado aquí.

5 D. Formulación de composiciones farmacéuticas

También se suministra aquí una composición farmacéutica que comprende un compuesto suministrados aquí. La composición puede ser utilizada, por ejemplo, como medicamento. La composición puede contener, por ejemplo, un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. Una composición o medicamento suministrado aquí puede ser usado para el tratamiento, prevención o mejoría de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38, incluidas las enfermedades inflamatorias.

Por lo tanto, se proveen aquí composiciones farmacéuticas capaces de tratar condiciones asociadas a la quinasa p38, incluyendo condiciones mediadas por TNF- α , IL-1, y/o IL-8, como se describió anteriormente. Las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos, como se describe aquí, y pueden ser formulados, por ejemplo, por medio del empleo de vehículos o diluyentes líquidos o sólidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglomerantes, preservantes, estabilizadores, saborizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en el arte de formulaciones farmacéuticas.

Los compuestos suministrados aquí pueden ser administrados por cualquier medio adecuado para la condición que va a ser tratada, que puede depender de la necesidad de un tratamiento específico del sitio o cantidad de fármaco a ser suministrado. La administración tópica es generalmente útil para enfermedades relacionadas con la piel, y el tratamiento sistémico es generalmente usado para condiciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de suministro. Por ejemplo, los compuestos pueden ser suministrados en forma oral, tal como en forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, o formulaciones líquidas incluidos jarabes; en forma tópica, tal como en la forma de soluciones, suspensiones, geles o ungüentos; en forma sublingual; en forma bucal; en forma parenteral, tal como por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular o inyección intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); en forma nasal tal como por medio de aerosol para inhalación; en forma tópica, tal como en la forma de una crema o ungüento; en forma rectal tal como en la forma de supositorios; o en forma de liposomas. Se pueden administrar formas unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los compuestos pueden ser administrados en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. Una liberación inmediata o una liberación prolongada pueden lograrse con composiciones farmacéuticamente adecuadas o, particularmente en el caso de una liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los ejemplos de composiciones para administración tópica incluyen un portador tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Ejemplos de composiciones para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como reforzador de viscosidad, y agentes edulcorantes o saborizantes tales como aquellos conocidos en el arte; y tabletas de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/o otros excipientes, aglomerantes, extensores, desintegradores, diluyentes y lubricantes tales como aquellos conocidos en el arte. Los compuestos de la invención también pueden suministrados en forma oral por medio de, administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con tabletas moldeadas, comprimidas, o liofilizadas. Los ejemplos de composiciones pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa, y/o ciclodextrinas. También pueden incluirse en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilén glicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tal como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa sódica (SCMC), y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para control de la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). También pueden añadirse gentes lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y estabilizantes para facilidad de fabricación y de uso.

Los ejemplos de composiciones para aerosol nasal o administración por inhalación incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros preservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la absorción y/o la biodisponibilidad, y/o otros agentes de solubilización o agentes dispersantes tales como aquellos conocidos en el arte.

Los ejemplos de composiciones para administración parenteral incluyen soluciones inyectables o suspensiones que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes adecuados no tóxicos, parenteralmente aceptables, tales

como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio, u otro dispersante o humectante adecuado y agentes de suspensión, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

5 Los ejemplos de composiciones para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilén glicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

10 La cantidad efectiva de un compuesto suministrados aquí puede ser determinada por alguien ordinariamente capacitado en el arte, e incluye ejemplos de cantidades de dosificación para un mamífero aproximadamente desde 0,05 hasta 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que puede ser administrado en una sola dosis o en forma de dosis individuales divididas, tales como desde 1 hasta 4 veces por día. Se entenderá que el nivel específico de la dosis y la frecuencia de la dosis para cualquier individuo particular puede ser variada y dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del individuo, la forma y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, y severidad de la condición particular. Los individuos para tratamiento incluyen animales, generalmente especies mamíferas tales como humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos, y similares. Por lo tanto, cuando se utiliza aquí el término "paciente", este término pretende incluir a todos los individuos, en particular especies de mamíferos, incluidos humanos, que se ven afectados por la mediación de niveles de la enzima p38.

20 También se proporciona en una realización un proceso para la fabricación de medicamentos el cual involucra poner un compuesto suministrado aquí junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable y colocar la mezcla en una forma para administración galénica.

E. Métodos para el uso de los compuestos y composiciones

25 En una realización adicional, los compuestos suministrados aquí pueden ser utilizados en el tratamiento, prevención, o mejoramiento de uno o más síntomas de enfermedades inflamatorias. Un compuesto suministrado aquí puede ser utilizado, en otra realización, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades inflamatorias.

30 Los compuestos suministrados aquí son inhibidores selectivos de la actividad de la quinasa p38, y en particular, las isoformas p38 α y p38 β . Por lo tanto, los compuestos suministrados aquí son útiles para el tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de la quinasa p38. Tales condiciones incluyen enfermedades en las cuales los niveles de citoquina se modulan como consecuencia de la señalización intracelular a través de p38, y en particular, enfermedades que están asociadas con una sobreproducción de las citoquinas IL-1, IL-4, IL-8, y TNF- α . Se proveen aquí métodos para el tratamiento de una enfermedad por medio de la administración de un compuesto suministrado aquí que inhibe la actividad de la quinasa p38. También se proporcionan aquí métodos para inhibir o retrasar el inicio de una enfermedad o trastorno por medio de la administración de un compuesto suministrado aquí. Los métodos presentados aquí pueden ser utilizados para lograr una reducción completa o parcial de los síntomas de una enfermedad o estado enfermizo, y/o para aliviar, mejorar, o reducir, la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas. Cuando se hace referencia aquí a la inhibición de la "quinasa p-38 α/β ", esto significa que se inhiben ya sea la quinasa p38 α y/o la p38 β . Por lo tanto, la referencia a un valor de IC₅₀ para inhibir la quinasa p-38 α/β significa que el compuesto tiene tal efectividad para inhibir al menos una o ambas quinasas p38 α y p38 β .

40 En vista de su actividad como inhibidores de la quinasa p38 α/β , los compuestos suministrados aquí son útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con p-38 incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades virales.

45 Más particularmente, las condiciones o enfermedades específicas que pueden ser tratadas de acuerdo con la invención son, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad injerto versus huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, Síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubeola, sinovitis aguda, enfermedad de células pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia posterior a una infección, formación mieloide, formación

de tejido cicatricial, colitis ulcerativa, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastático, Sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico, y Shigelosis; Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades virales incluyendo infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, SARS, ARC o malignidad, y herpes; apoplejía, isquemia de miocardio, isquemia en ataque cardíaco fulminante, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, lesión de reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, y condiciones asociadas con prostaglandina-endoperoxidasa sintasa-2.

Además, los inhibidores de p38 proporcionados aquí inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como prostaglandina-endoperoxidasa sintasa-2 (PGHS-2), también denominadas como ciclooxigenasa-2 (COX-2). Por lo tanto, las condiciones adicionales asociadas con p38 divulgadas aquí incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tales como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer, dolor dental y dolor artrítico. Los compuestos de la invención también pueden ser utilizados para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, pero sin limitarse a virus de anemia infecciosa equina; o infecciones por retrovirus, incluyendo virus de inmunodeficiencia felina, virus de inmunodeficiencia bovina, y virus de inmunodeficiencia canina. Cuando se utilizan aquí los términos "condición asociada con p38" o "enfermedad o trastorno asociado con p38", cada uno pretende abarcar todas las condiciones identificadas anteriormente como si se repitieran en duración, así como cualquier otra condición que es afectada por la actividad de la quinasa p38.

Por lo tanto, se proporcionan aquí métodos para el tratamiento de tales condiciones, que involucran la administración a un individuo que requiera del mismo de una cantidad efectiva de al menos un compuesto suministrados aquí o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los métodos para el tratamiento de condiciones asociadas con la quinasa p38 pueden involucrar la administración de compuestos suministrados aquí solos o en combinación con cualquier otro y/o otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de tales condiciones. Los ejemplos de tales otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfoestina, las CSAID, imidazo[1,2-A]quinoxalinas sustituidas en 4 como se divulga en la patente de los Estados Unidos No. 4.200.750 y en S. Ceccarelli et al. (1998) European Journal of Medicinal Chemistry 33: 943 - 955; interleuquina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, y otros inmunosupresores; inhibidores de translocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (los NSAID) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivirales tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor soluble de TNF, y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos suministrados aquí, pueden ser utilizados, por ejemplo, en aquellas cantidades utilizadas en la Physicians' Desk Reference (PDR) o bien como lo determina alguien ordinariamente capacitado en el arte. En los métodos suministrados aquí, tales otros agente(s) terapéutico(s) pueden ser administrados antes, en forma simultánea, o después de la administración de los compuestos de la invención.

Los siguientes Ejemplos ilustran aquí las realizaciones, y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones. A continuación se definen las abreviaturas empleadas en los Ejemplos. Los compuestos de los Ejemplos se identifican por medio del ejemplo y la etapa en la cual se preparan (por ejemplo, "1A" denota el título del compuesto de la etapa A del Ejemplo 1), o por medio del ejemplo únicamente en donde el compuesto es el compuesto del título del ejemplo (por ejemplo, "2" denota el título del compuesto del Ejemplo 2).

45 Abreviaturas

Ph = fenilo

Bz = bencilo

t-Bu = butilo terciario

Me = metilo

50 Et = etilo

Pr = propilo

- Iso-P o i-Pr = isopropilo
- MeOH = metanol
- EtOH = etanol
- EtOAc = acetato de etilo
- 5 Boc = tert-butiloxicarbonilo
- CBZ = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo
- DCM o CH_2Cl_2 = diclorometano
- DCE = 1,2-dicloroetano
- DMF = dimetil formamida
- 10 DMSO = dimetil sulfóxido
- TFA = ácido trifluoroacético
- THF = tetrahidrofurano
- HATU = O-(7-Azabenzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronim hexafluorofosfato
- KOH = hidróxido de potasio
- 15 K_2CO_3 = carbonato de potasio
- POCl_3 = oxicloruro de fósforo
- KOtBu = t-butóxido de potasio
- EDC o EDCI = clorhidrato de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
- DIPEA = diisopropiletilamina
- 20 HOBt = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
- m-CPBA = ácido m-cloroperbenzóico
- NaH = hidruro de sodio
- NaOH = hidróxido de sodio
- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ = tiosulfato de sodio
- 25 Na_2SO_4 = sulfato de sodio
- Pd = paladio
- Pd/C = paladio sobre carbono
- min = minuto(s)
- L = litro
- 30 mL = mililitro

μL = microlitro

g = gramo(s)

mg = miligramo(s)

mol = moles

5 mmol = milimol(es)

meq = miliequivalentes

RT o rt = temperatura ambiente

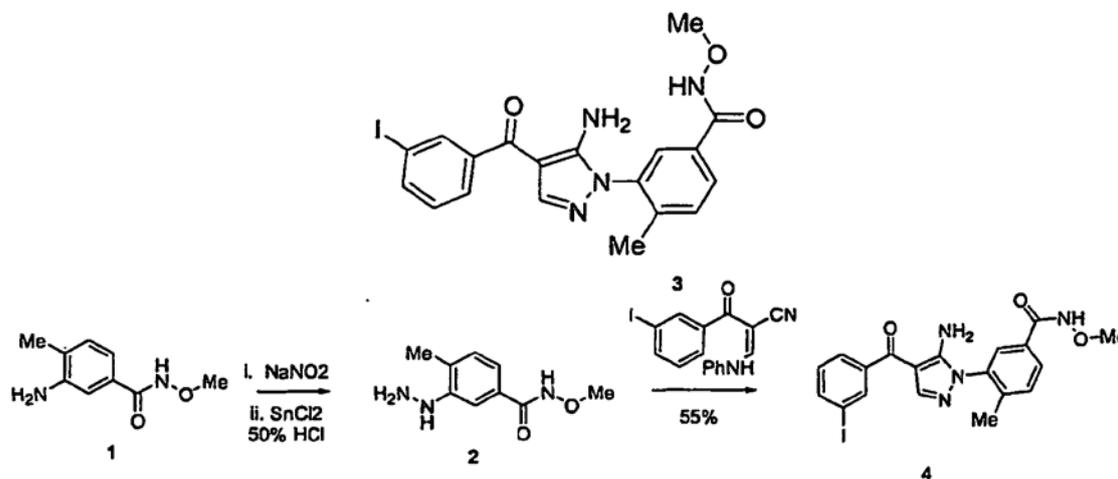
ret. t. o t_R = tiempo de retención por HPLC (minutos)

sat o sat'd = saturado

- 10 Métodos Generales. Se obtuvieron datos espectrales de masas en un espectrómetro de masas de trampa de iones LCQ Duo Thermo Finnigan. En los Ejemplos: "HPLC (gradiente de 6 minutos)" se refiere a una columna Beta Basic C18 Keystone, velocidad de flujo 0,4 mL/min, elución de gradiente lineal de 6 minutos (solvente inicial %B = 0; solvente final %B = 100), solvente A: acetonitrilo + 0,025% de TFA; solvente B = H₂O + 0,025% de TFA. "HPLC (gradiente de 4 minutos)" se refiere a una columna Beta Basic C18 Keystone, velocidad de flujo 0,5 mL/min, elución de gradiente lineal de 4 minutos (solvente inicial %B = 0; solvente final %B = 100), solvente A: acetonitrilo + 0,025% de TFA; solvente B = H₂O + 0,025% de TFA.

Ejemplo 1

Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-iodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-metoxi-4-metil-benzamida



20 A. 3-Hidrazino-N-metoxi-4-metil-benzamida

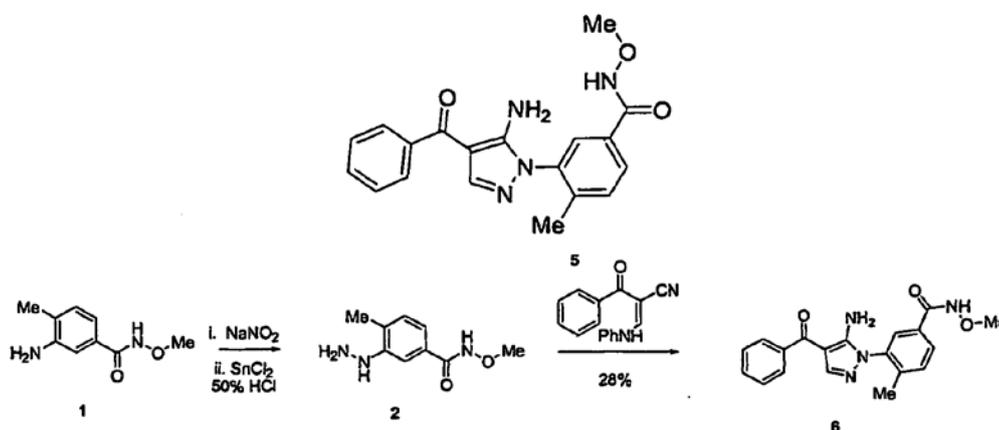
- A una solución agitada de 3-amino-N-metoxi-4-metil-benzamida 1 (102 mg, 0,56 mmol, preparación: publicación de la solicitud internacional de patente No. WO 02/40486 A2, pg. 66) en agua (5 ml) a 0 °C se le añadió HCl concentrado (5 mL) seguido por la adición de nitrito de sodio (43 mg, 0,62 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 40 min y luego se añadió una solución de cloruro de estaño (II) (241 mg, 1,27 mmol) en HCl concentrado (1 mL) y se agitó la mezcla durante 1 h, luego se permitió que permaneciera a -20 °C durante 20 h antes de que fuera calentada hasta RT y concentrada hasta un sólido de color blanco. El sólido fue triturado con etanol, se filtraron los sólidos, y se concentró el filtrado para producir 3-hidrazino-N-metoxi-4-metil-benzamida 2 como un sólido de color blanco (486 mg) como una mezcla con sales de estaño y etanol que fue utilizado sin purificación adicional. t_R por HPLC (gradiente de 6 minutos) 0,78 min; MS m/z 195,9 [M+H]⁺.

30 B. 3-[5-Amino-4-(3-iodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-metoxi-4-metilbenzamida

A una solución agitada de 3-hidrazino-N-metoxi-4-metil-benzamida 2 (116 mg, estimado 0,14 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió 2-(3-iodo-benzoil)-3-fenilaminoacrilonitrilo 3 (59 mg, 0,14 mmol, preparación: publicación de la solicitud internacional de patente No. WO02/57101 A1, pg. 84) y se calentó la mezcla (T del baño = 65 - 70 °C) durante 4 h, cuando se añadió 3-hidrazino-N-metoxi-4-metil-benzamida 2 adicional (80 mg, 0,11 mmol) y se calentó la mezcla a la misma temperatura durante 27 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y redisolvió en EtOAc antes de que fuera lavada con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para producir un semisólido crudo. Se purificó luego la mezcla por medio de cromatografía instantánea, se eluyó con EtOAc/hexanos en proporción 1:1 para remover las impurezas luego 100% de EtOAc para producir 3-[5-amino-4-(3-iodobenzoil)-pirazol-1-il]-N-metoxi-4-metil-benzamida 4 como un sólido de color blancuzco (38 mg, 0,08 mmol, 55%). t_R por HPLC (gradiente de 6 minutos) 3,49 min; MS m/z 476.96 [M+H]⁺; RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.10 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.0, 1 H), 7.88 (d, J = 8.0, 1 H), 7.82 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 8.0, 1 H), 7.33 (t, J = 7.8, 1 H), 5.02 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H) ppm; RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz) δ 189.3, 154.3, 143.5, 143.3, 142.0, 138.3, 137.4, 133.5, 132.9, 132.0, 130.4, 128.8, 128.4, 104.8, 95.4, 64.8, 18.2 ppm.

Ejemplo 2

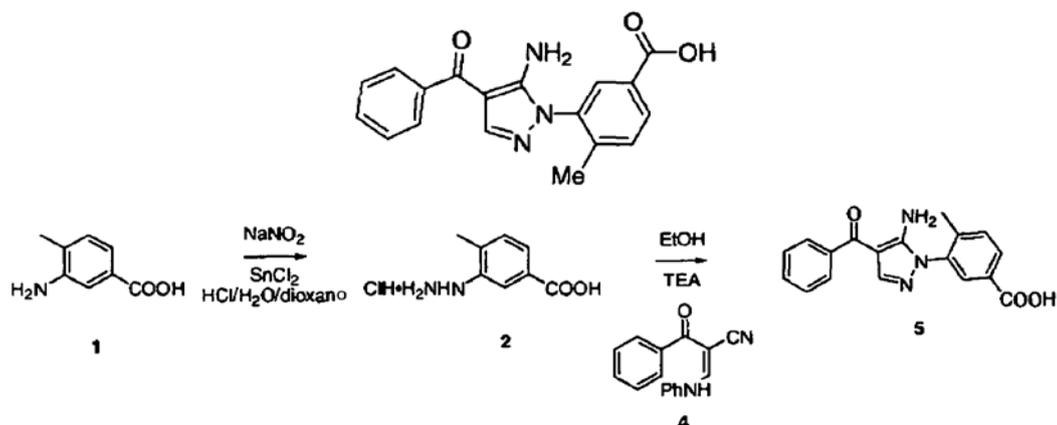
15 Preparación de 3-(5-Amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metilbenzamida



A una solución agitada de 3-amino-N-metoxi-4-metil-benzamida 1 (104 mg, 0,58 mmol) en agua (2 ml) a 0 °C se le añadió HCl concentrado (2 mL) seguido por la adición de nitrito de sodio (44 mg, 0,63 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 40 minutos luego se le añadió una solución de cloruro de estaño (II) (245 mg, 1,30 mmol) en HCl concentrado (1 mL) y se agitó la mezcla durante 40 minutos luego se le permitió permanecer a -20 °C durante 20 horas antes de que fuera calentada a RT y concentrada hasta un sólido de color blanco. El sólido fue triturado con etanol, se removieron los sólidos, y se le añadió 2-benzoil-3-fenilamino-acrilonitrilo 5 (144 mg, 0,58 mmol, preparación: Grothaus, J. Am. Chem. Soc. 58, 1334 (1936)) y se calentó la mezcla (T del baño = 65 - 70 °C) durante 16 h. Se enfrió la mezcla hasta RT, se concentró y purificó por medio de cromatografía instantánea, eluyendo con EtOAc/hexanos en proporción 1:1 para remover las impurezas, luego 100% de EtOAc para producir 3-(5-amino-4-benzoilpirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil-benzamida 6 como un sólido de color blancuzco (41 mg, 0,12 mmol, 28%). t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 1,93 min; MS m/z 351.1 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11.88 (s, 1 H, NH), 7.803 (m, 4 H), 7.56 (m, 4 H), 7.01 (s, 2 H, NH₂), 3.32 (s, 3 H), 2.162 (s, 3 H) ppm; RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz) δ 187.6, 151.9, 141.2, 139.7, 139.6, 135.7, 131.4, 131.2, 130.9, 128.5, 128.1, 127.8, 126.4, 102.6, 63.2, 17.2 ppm.

Ejemplo de referencia 3

Preparación del ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico



A. Clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico

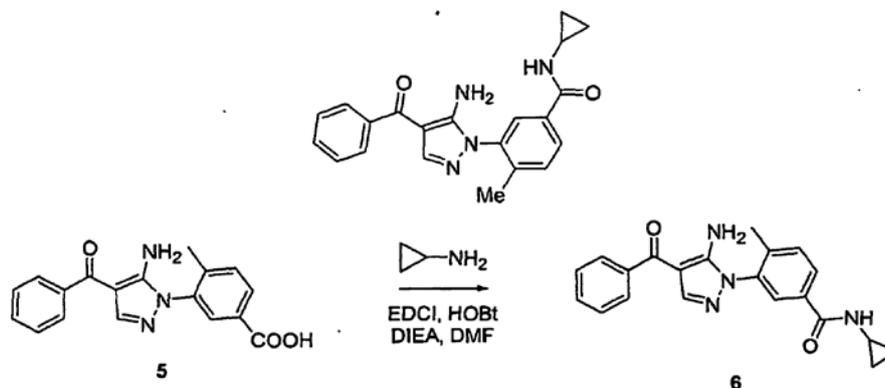
5 A una solución agitada del ácido 3-amino-4-metil-benzoico 1 (5,64 g, 31,2 mmol, 1,0 eq) en 100 mL de dioxano y 100 mL de agua a 0 °C se le añadió 100 mL de HCl concentrado seguido por la adición en porciones de nitrito de sodio (2,82 g, 40,9 mmol, 1,1 eq) como un sólido a una velocidad para controlar la evolución de gas y espuma durante 45 minutos. Se obtuvo una solución de color marrón claro. Se disolvió cloruro de estaño (II) anhidro (15,62 g, 83,7 mmol, 2,25 eq) en HCl concentrado (25 mL) y añadió gota a gota sobre 25 mL a 0 °C. Después de 1 hora, se filtró el precipitado y lavó con dioxanos luego se secó al vacío para producir clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico 2 como un sólido de color canela (4,98 g, 66%): t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 0,97 min; MS m/z 167 $[M+H]^+$; 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (s, 1 H, COOH), 7.89 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.0$, 1 H), 3.38 (s, 3 H, $NHNH_2$), 2.23 (s, 3 H) ppm.

B. Ácido 3-(5-Amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico

15 A una solución agitada de clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico 2 (242 mg, 1,19 mmol, 1,0 eq) en 25 mL de etanol se le añadió 2-benzoil-3-fenilamino-acrilonitrilo 4 (296 mg, 1,19 mmol, 1,0 eq, preparación: Grothasu, Davis, J. Am. Chem. Soc., 58, 1334 (1936)) y trietilamina (161 μ L, 1,19 mmol, 1,0 eq) y se calentó la mezcla a 65 °C. Todos los sólidos se disolvieron cuando la temperatura alcanzó los 65 °C. Después de tres horas, LC-MS indica el consumo de la hidracina. Se filtraron los sólidos para producir el ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico 5 (95 mg, 25%) como un sólido de color beige: t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 2,10 min; MS m/z 322 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.99 (d, $J = 7.6$, 1 H), 7.81 (s, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.57 (m, 4 H), 7.02 (s, 2 H, NH_2), 2.18 (s, 3 H) ppm; RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ 187.6, 166.3, 152.0, 141.3, 141.2, 139.6, 135.9, 131.6, 131.2, 130.1, 129.8, 128.6, 127.8, 102.6, 17.4 ppm.

Ejemplo 4

Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

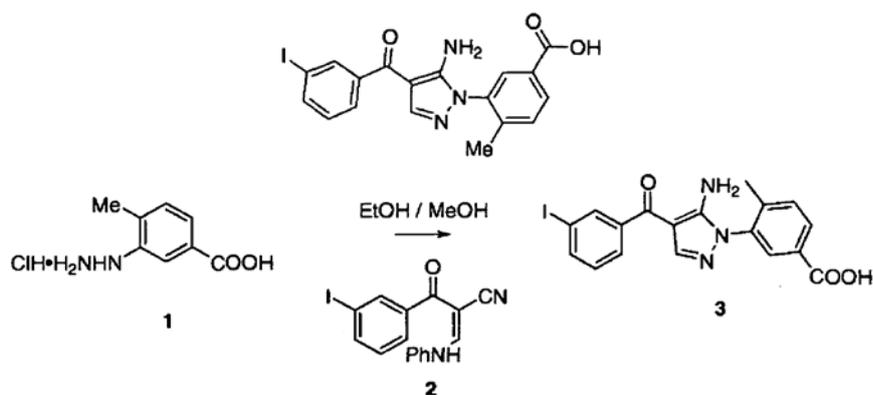


25 A una solución agitada del ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico 5 (Ejemplo 3, 700 mg, 2,18 mmol, 1,0 eq) en 30 mL de DMF se le añadió EDCI (855 mg, 4,35 mmol, 2,0 eq), HOBT (589 mg, 4,35 mmol, 2,0 eq), y diisopropiletilamina (1,59 mL, 8,71 mmol, 4,0 eq) y se agitó la solución durante 15 minutos a temperatura ambiente cuando se le añadió ciclopropilamina (302 μ L, 4,35 mmol, 2,0 eq) y se agitó la reacción durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con EtOAc (300 mL) y se lavó con agua (2 x 25 mL) y salmuera (25 mL), se secó (Na_2SO_4) y concentró. Se

- 5 purificó el producto por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice, se eluyó con EtOAc/MeOH en proporción 8/2 para obtener el producto como un aceite de color marrón. Se purificó el producto adicionalmente por medio de trituración con EtOAc/hexanos/CH₂Cl₂ en proporción 1/1/1 y se secó al vacío para producir 3-(5-amino-4-benzoyl-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida 6 (387 mg, 50%) como un polvo de color blanco: *t_R* por HPLC (gradiente de 4 minutos) 2,11 min; MS *m/z* 361 [M+H]⁺; RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.92 (d, J = 7.6, 1 H), 7.81 (m, 4 H), 7.54 (m, 4 H), 2.85 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 0.80 (d, J = 5.7, 2 H), 0.63 (s, 2 H) ppm; RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ 191.2, 170.1, 153.8, 143.3, 142.0, 141.1, 136.9, 134.8, 132.9, 132.7, 130.1, 129.7, 129.2, 128.1, 104.8, 24.1, 17.7, 6.6 ppm.

Ejemplo de referencia 5

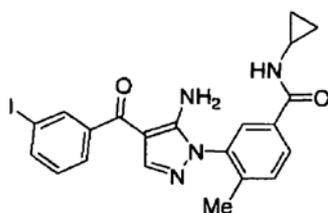
- 10 Preparación del ácido 3-[5-amino-4-(3-iodo-benzoil)-pirazol-1-il]-4-metil-benzoico

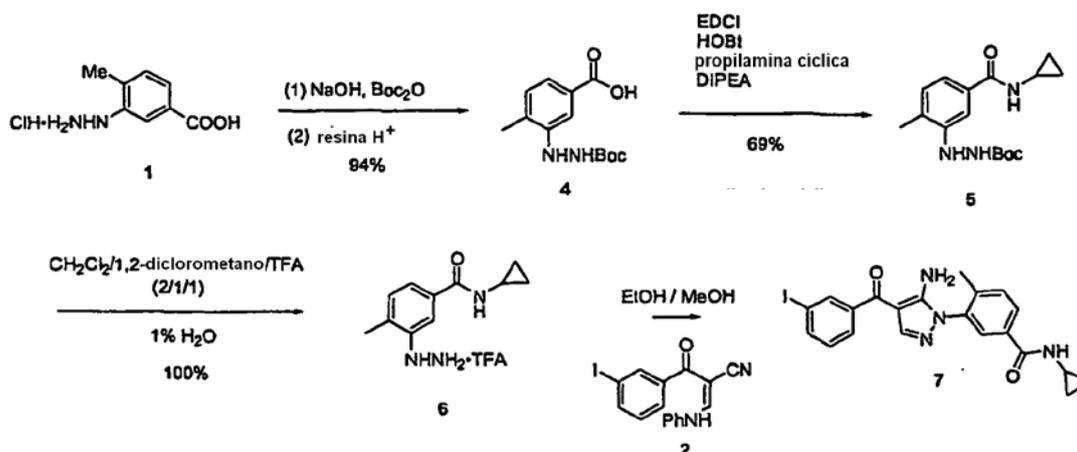


- 15 A una solución agitada de clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico 1 (Ejemplo 3A, 314 mg, 1,54 mmol, 1,0 eq) en 50 mL de etanol y 5 mL de metanol se le añadió 2-(3-iodo-benzoil)-3-fenilamino-acrilonitrilo 2 (579 mg, 1,54 mmol, preparación: publicación de la solicitud internacional de patente No. WO 02/57101 A1, pg. 84). Se calentó la mezcla a 75 °C durante 18 h. Se recolectaron los sólidos precipitados sobre un filtro con fritas y se los lavó con etanol para producir el ácido 3-[5-Amino-4-(3-iodobenzoyl)-pirazol-1-il]-4-metil-benzoico 3 (153 mg, 22%) como un sólido de color blanco. MS *m/z* 448 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.18 (s, 3H), 7.05 (bs, 2H), 7.34 (dd, J₁ = J₂ = 7.7 Hz), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.03 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 6

- 20 Preparación de 3-[5-amino-4-(3-iodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida





A. Ácido 3-(N'-tert-Butoxicarbonil-hidrazino)-4-metil-benzoico

Se disolvió el clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico 1 (Ejemplo 3A, 13 g, 64,5 mmol) en dioxano (200 mL) y H₂O (100 mL). Se añadió NaOH acuoso (5,16 g NaOH en 100 mL de H₂O, 2 x 64,5 mmol) seguido por la adición de (Boc)₂O (15,5 g, 1,1 x 64,5 mmol) inmediatamente. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró en un evaporador rotatorio. Luego se añadieron H₂O y CH₂Cl₂ (algo de MeOH). Con agitación se añadió resina H⁺ fuerte para neutralizar la mezcla hasta pH < 2. Se filtró y se lavó la resina con CH₂Cl₂ y MeOH. Se lavó la capa acuosa con CH₂Cl₂ (se añadió algo de EtOAc). La filtración y concentración produjo ácido 3-(N'-tert-butoxicarbonil-hidrazino)-4-metil-benzoico 4 (16 g, 94%) como un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 5.76 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H) ppm.

B. Éster tert-butílico del ácido N'-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-hidracina-carboxílico

Se disolvió el ácido 3-(N'-tert-butoxicarbonil-hidracino)-4-metil-benzoico 4 (14 g, 52,6 mmol) en DMF (250 mL). Se añadieron EDCI (20 g, 105,2 mmol) y HOBt (16 g, 105,2 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió ciclopropilamina (7,4 mL, 105,2 mmol), seguido por DIPEA (37 mL, 4 x 52,6 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 h. Después de concentrarla mezcla de reacción al vacío, se le añadió H₂O. Se extrajo luego la mezcla con CH₂Cl₂ tres veces. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa de NaCl. Se secó sobre Na₂SO₄, la filtración y concentración produjo un sólido de color blanco. Se disolvió el producto crudo en CH₂Cl₂/MeOH, y luego se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc, gradient 2/1 a 1/1) para producir el producto deseado. El producto se purificó adicionalmente por medio de recristalización a partir de EtOAc/CH₂Cl₂; el lavado de los sólidos recolectados con EtOAc produjo el éster tert-butílico del ácido N'-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-hidracina-carboxílico 5 (11 g, 69%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.58 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 5.69 (bs, 1H), 6.17 (bs, 1H), 6.39 (brs, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.32 (s, 1H) ppm.

C. N-Ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida, sal del ácido trifluoroacético

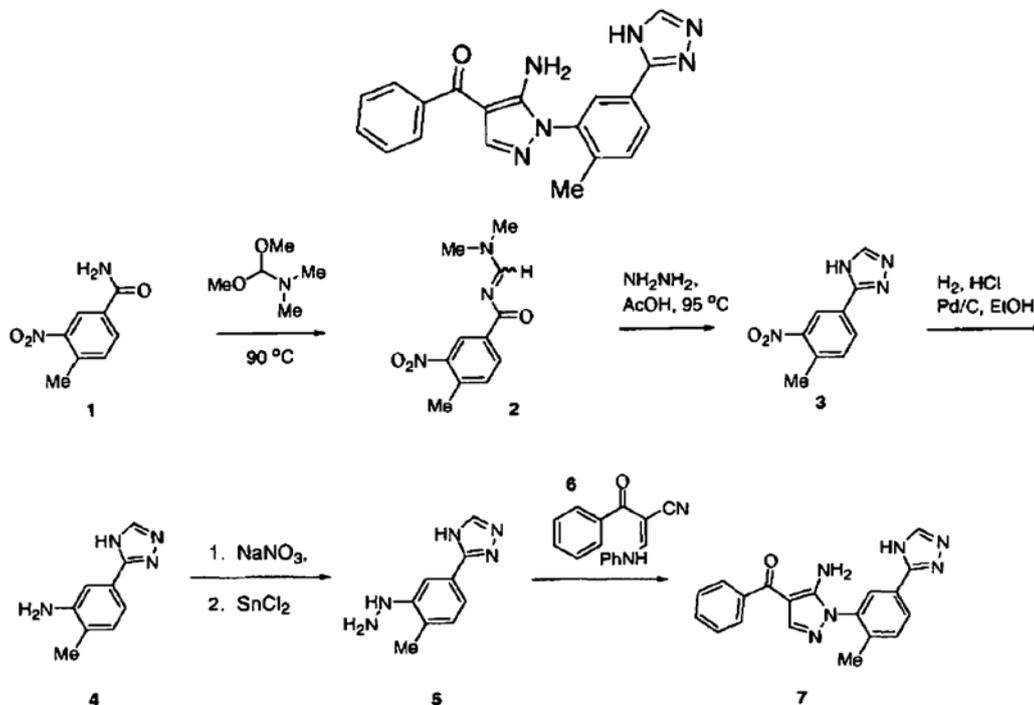
Se disolvió el éster tert-butílico del ácido N'-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-hidracina-carboxílico 5 en CH₂Cl₂/TFA (2/1) con 2% de H₂O y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. La concentración al vacío produjo un jarabe. Se añadió CH₂Cl₂ y tolueno, y la concentración al vacío nuevamente produjo N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metilbenzamida, sal del ácido trifluoroacético 6 como un sólido de color blancuzco. (Rendimiento: 100%). MS m/z 206 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 0.68 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.36 (bs, 2H) ppm.

D. 3-[5-Amino-4-(3-iodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

A una solución agitada de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida, sal del ácido trifluoroacético 6 (648 mg, 1,74 mmol, 1,0 eq) en 2 mL de etanol se le añadió 2-(3-iodo-benzoil)-3-fenilamino-acrilonitrilo 2 (550 mg, 1,74 mmol, 1,0 eq) y DIEA (0,50 mL, 2,9 mmol). Se calentó la mezcla a 160 °C durante 40 min utilizando un microondas. Se concentró la mezcla al vacío. Se purificó el producto crudo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hex, gradiente 1/1 a 2/1) para producir 3-[5-Amino-4-(3-iodobenzoyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 7 (589 mg, 70%) como un sólido de color blanco. MS m/z 497 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.60 (m, 2H), 0.86 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 5.81 (bs, 2H), 6.35 (bs, 1H), 7.25 (dd, J₁ = J₂ = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.89 (m, 1H), 8.00 (s, 1H) ppm.

Ejemplo de referencia 7

Preparación de {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-fenil-metanona



A. N-Dimetilaminometilen-4-metil-3-nitro-benzamida

- 5 Se suspendió 4-metil-3-nitro-benzamida 1 (10 g, 56 mmol) en 80 mL de N,N-dimetilformamida dimetilacetil y se calentó luego a 95 °C durante 2 h. Se permitió que la solución roja se enfriara hasta temperatura ambiente con agitación. Después de otras 2 h, se recolectó el precipitado rojo resultante sobre un filtro con fritas, y se lavó tres veces con Et₂O para producir N-dimetilaminometilen-4-metil-3-nitro-benzamida 2 como un sólido de color rojo (8,7 g, 66%). t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 1,76 min; MS m/z 236,0 [M+H]⁺.

10 B. 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol

A una solución de N-dimetilaminometilen-4-metil-3-nitro-benzamida 2 (8,6 g, 37 mmol) en 250 mL de ácido acético se le añadió got a gota hidracina anhidra (4,7 mL, 180 mL). La solución ahora de color anaranjado claro fue calentada hasta 95 °C durante 1,5 h antes de permitir que se enfriara y para agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Se removió el ácido acético al vacío, y se repartió el residuo entre H₂O y EtOAc. Se lavó la capa orgánica dos veces con solución saturada de NaHCO₃, luego se secó sobre MgSO₄. Después de filtración y concentración al vacío, se trituró el residuo con EtOAc caliente, y se recolectó el sólido de color blancuzco sobre un filtro con fritas para producir 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol 3 (5,8 g, 77%). t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 1,82 min; MS m/z 205,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (bs, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 7.9, 1 H), 7.56 (d, J = 7.9, 1 H), 2.5 (s, 3 H) ppm; RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz) δ 149.1, 133.5, 130.1, 121.3, 19.5 ppm.

- 15 Después de filtración y concentración al vacío, se trituró el residuo con EtOAc caliente, y se recolectó el sólido de color blancuzco sobre un filtro con fritas para producir 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol 3 (5,8 g, 77%). t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 1,82 min; MS m/z 205,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (bs, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 7.9, 1 H), 7.56 (d, J = 7.9, 1 H), 2.5 (s, 3 H) ppm; RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz) δ 149.1, 133.5, 130.1, 121.3, 19.5 ppm.

20 C. 2-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina

Se suspendió 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol 3 (5,75 g, 28,2 mmol) en 220 mL de etanol con 2,35 mL (aproximadamente 28,2 mmol) de HCl acuoso concentrado. Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron cuidadosamente 900 mg de 10% de paladio sobre carbón activado (seco). Se burbujeó gas hidrógeno a través de la mezcla de reacción a través de un balón unido a una aguja de jeringa durante 5 minutos. Se agitó luego la mezcla de reacción bajo una atmósfera de gas hidrógeno mantenido por medio de un balón a temperatura ambiente durante 5 h. Se removió el catalizador por medio de filtración a través de una almohadilla corta de Celite. Se concentró el filtrado al vacío, y se neutralizó el residuo con una solución saturada de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla con EtOAc seis veces y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄. Después de filtración y concentración al vacío, se recristalizó el residuo en EtOAc para producir 2-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina 4 (4,5 g, 92%) como un sólido de color blancuzco. t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 0,79 min; MS m/z 175,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₃) δ 8.10 (bs, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 7.15 (d, J = 7.6, 2 H), 2.23 (s, 3 H) ppm.

- 25 Se extrajo la mezcla con EtOAc seis veces y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄. Después de filtración y concentración al vacío, se recristalizó el residuo en EtOAc para producir 2-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina 4 (4,5 g, 92%) como un sólido de color blancuzco. t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 0,79 min; MS m/z 175,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₃) δ 8.10 (bs, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 7.15 (d, J = 7.6, 2 H), 2.23 (s, 3 H) ppm.

A una mezcla de acetonitrilo (1,90 mL, 36,4 mmol) en THF (60 mL) se le añadió LDA (1,8 M en THF, 33,9 mL) a -78 °C. Después de agitar la mezcla durante 20 min a -78 °C, se añadió el éster metílico del ácido 3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoico 2 (6,06 g, 29,1 mmol) en THF (20 ml) todo de una vez. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1,5 h y luego se calentó a 0 °C y agitó durante 1 h a esta temperatura. Se añadió NH₄Cl saturado para detener la reacción. Se extrajo la mezcla con EtOAc tres veces. Se combinaron las capas orgánicas y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración al vacío produjo un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂, luego CH₂Cl₂/acetato de etilo en proporción 20/1). El 3-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-3-oxopropionitrilo deseado 3 se obtuvo como un sólido de color blanco (5,71 g, 96%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (m, 6H), 5.86 (s, 1H), 7.55 (dd, J₁ = J₂ = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1H) ppm.

10 C. 2-(3-[1,3]Dioxolan-2-il-benzoil)-3-fenilamino-acrilonitrilo

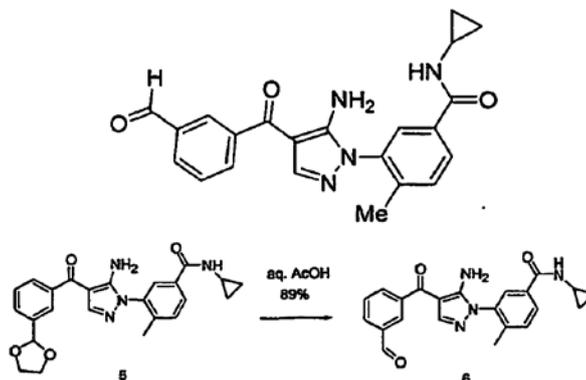
La mezcla de 3-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-3-oxo-propionitrilo 3 (3,07 g, 15,0 mmol) y N,N'-difenilformamidina (4,10 g, 21 mmol) en tolueno fue calentada a reflujo durante 18 h. La concentración al vacío produjo un residuo que fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, gradiente de 3/1 hasta 2/1 luego 1/1). El 2-(3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoil)-3-fenilamino-acrilonitrilo deseado 4 se obtuvo como un sólido de color amarillo (3,88 g, 81%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (m, 4H), 5.92 (s, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.47 (m, 3H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.94 (dt, J₁ = 7.7 Hz, J₂ = 1.3 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H) ppm.

D. 3-[5-Amino-4-(3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

Una mezcla de 2-(3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoil)-3-fenilamino-acrilonitrilo 4 (0,20 g, 0,62 mmol), N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida, sal del ácido trifluoroacético 8 (Ejemplo 6C, 0,20 g, 0,62 mmol) y DIEA (0,5 mL) en DMF (3 mL) fue calentada a 160 °C durante 40 min utilizando un microondas. Se enfrió luego la mezcla hasta temperatura ambiente y se la concentró. Se purificó el residuo obtenido por medio de cromatografía en gel de sílice (gradiente de 1/4 de Hexanos/EtOAc hasta 100% de EtOAc). Se obtuvo la 3-[5-amino-4-(3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida 5 deseada como un sólido de color anaranjado (0,26 g, 100%). MS m/z 433.2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.60 (m, 2H), 0.86 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 4.11 (m, 4H), 5.85 (m, 3H), 6.51 (bs, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J₁ = J₂ = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.82 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.00 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 9

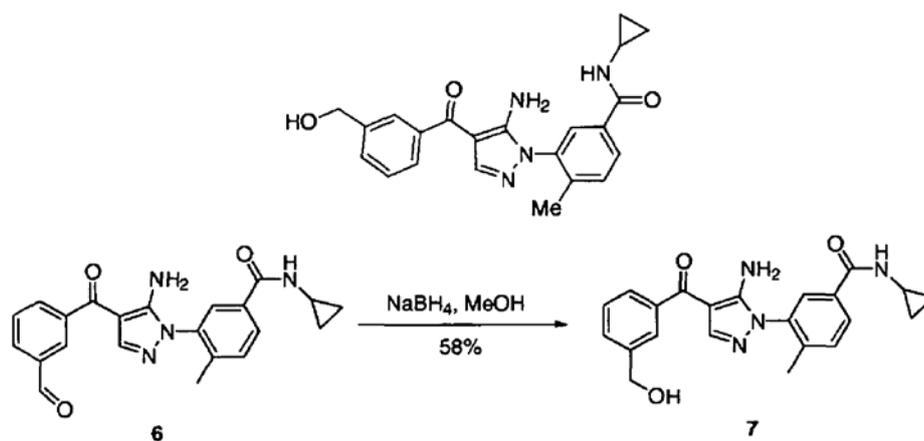
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



30 Una mezcla de 3-[5-amino-4-(3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 5 (Ejemplo 8, 1,14 g, 2,6 mmol) fue suspendida en AcOH acuoso (10 mL, 1,5 M en H₂O) se añadió AcOH glacial gota a gota hasta que se obtuvo una solución clara. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente a presión reducida para producir un residuo. Se añadieron tolueno y EtOAc y se concentró nuevamente la mezcla para producir el producto crudo que podía ser purificado por medio de cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc: 1/4). Se obtuvo la 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 6 deseada como un sólido espumoso de color amarillo (0,91 g, 89%). MS m/z 389.1 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.61 (m, 2 H), 0.85 (dd, J₁ = 6.9 Hz, J₂ = 12.4 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.87 (m, 1 H), 5.95 (brs, 2 H), 6.57 (brs, 1 H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 - 7.78 (m, 4 H), 8.07 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 10.12 (s, 1 H) ppm.

40 Ejemplo de referencia 10

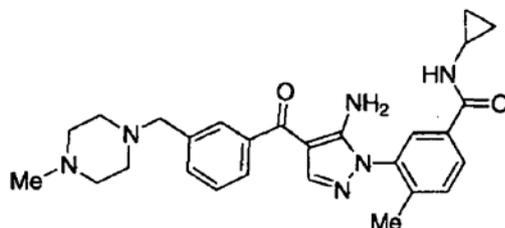
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-hidroximetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



5 A una mezcla de 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 6 (38 mg, 0,098 mmol) en metanol (3 mL) se le añadió NaBH₄ (11 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. Se le añadió NaOH acuoso para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y lavó con agua y solución saturada de NaCl. Se secó luego la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para producir un residuo que podía ser purificado por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos/EtOAc en proporción 1:4). La 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 7 deseada fue obtenida como un sólido de color blanco (22 mg, 58%). MS m/z 391,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.56 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 5.91 (brs, 2H), 6.75 (brs, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.76 (m, 4H), 7.99 (s, 1H) ppm.

Ejemplo de referencia 11

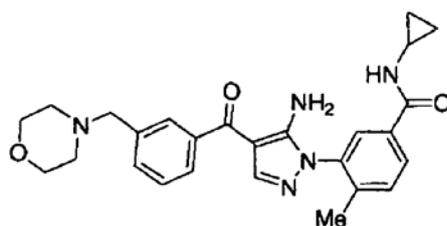
Preparación de 3-[5-amino-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benzoil]-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



15 A una mezcla de 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 6 (Ejemplo 9, 1,0 eq) y 1-metil-piperazina (1,09 eq) en un volumen igual de 1,2-dicloroetano y diclorometano se le añadió AcOH (0,96 eq). Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,5 eq). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió NaOH para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se separó y lavó la capa orgánica con agua y solución saturada de NaCl. Se secó luego la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para producir un residuo que podía ser purificado por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/metanol en proporción 9/1 luego CH₂Cl₂/MeOH/NH₃H₂O en proporción 9/1/0,05). Rendimiento 67%. MS m/z 473.3 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.61 (m, 2H), 0.86 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.52 (brs, 8 H), 2.90 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 5.87 (brs, 1H), 6.30 (brs, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.83 (m, 3H) ppm.

Ejemplo de referencia 12

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



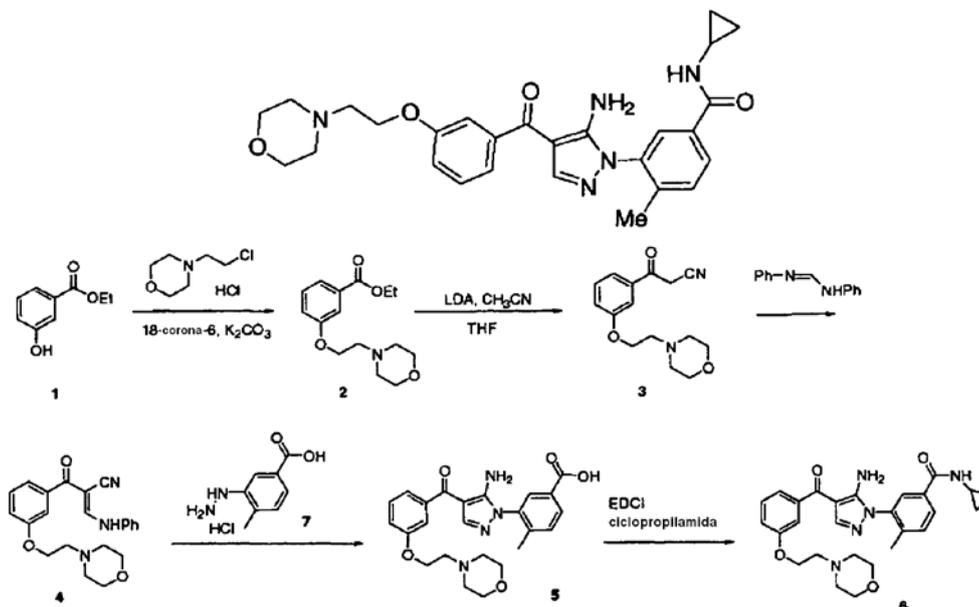
25

Se utilizó un procedimiento similar que en el Ejemplo 11 excepto porque se utilizó porque se utilizó morfolina en vez

de 1-metil-piperidina. Rendimiento 45%. MS m/z 460.2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.6 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.72 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 5.85 (brs, 2H), 6.35 (brs, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.83 (m, 3H) ppm.

Ejemplo de referencia 13

5 Preparación de 3-{5-Amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



A. Éster etílico del ácido 3-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-benzoico

10 Se añadió carbonato de potasio (6,2 g, 45 mmol) a una solución de DMF (100 mL) de etil 3-hidroxibenzoato 1 (3,32 g, 20 mmol), clorhidrato de 4-(2-cloroetil)-morfolina (5,58 g, 30 mmol) y 18-corona-6 (20 mg). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 20 h. Se removió el solvente al vacío y se suspendió el residuo en acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica por medio de una solución saturada de NaHCO₃ y luego salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente para producir el producto éster etílico del ácido 3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoico 2 como un aceite de color amarillo claro (5,3 g, 95%). t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 1,47 min; MS m/z 280.2 [M+H]⁺.

B. 3-[3-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-oxo-propionitrilo

15 Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (16,4 mL, 29,6 mmol, solución 1,8 M en heptano / tetrahidrofurano / etilbenceno) a la solución de acetonitrilo (1,2 g, 29,6 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de reacción de la mezcla de reacción durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de éster etílico del ácido 3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoico 2 (5,5 g, 19,7 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) y agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió agua y se separó la capa acuosa y aciduló con ácido clorhídrico diluido hasta pH 7.
20 Se extrajo el producto en acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio. Se removió el solvente al vacío para producir 3-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-oxo-propionitrilo 3 como un aceite de color amarillo claro (4,8 g). t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 1,11 min; MS m/z 275.2 [M+H]⁺.

C. 2-[3-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-3-fenilamino-acrilonitrilo

25 Una mezcla de 3-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-oxo-propionitrilo 3 (4,8 g, 17,5 mmol) y N,N-difenilformamidina (1,2 g, 24,5 mmol) en tolueno seco (100 mL) fue calentada a 110 °C durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se removió el solvente y se sometió el residuo oleoso a cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 100% de EtOAc hasta EtOAc/MeOH/Et₃N en proporción 100/10/1) para producir 2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-3-fenilamino-acrilonitrilo 4 como un sólido de color amarillo claro (3,1g, 47 %). t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 2,04 min; MS m/z 378.2 [M+H]⁺.

30 D. Ácido 3-{5-Amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-4-metil-benzoico

Se suspendió 2-[3-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-3-fenilamino-acrilonitrilo 4 (189 mg, 0.5 mmol) y clorhidrato del

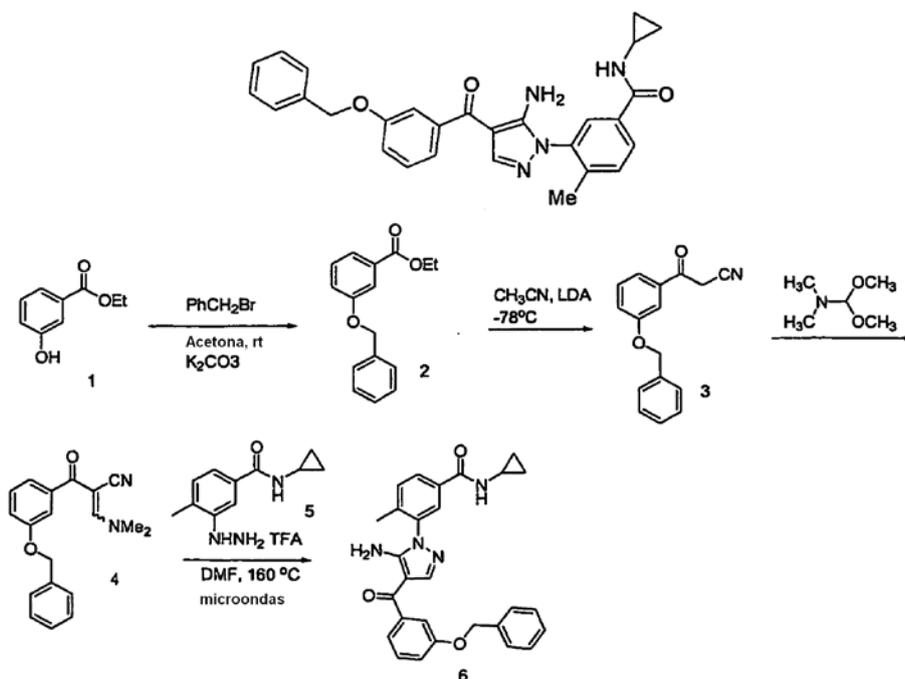
ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico 7 (Ejemplo 3A 152 mg, 0,75 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) y se calentó a 160 °C utilizando un microondas durante 30 min. Se evaporó el solvente y se sometió el residuo a cromatografía en columna (EtOAc ~ MeOH). Se obtuvo el producto ácido 3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-4-metil-benzoico 5 como un sólido de color amarillo claro (200 mg). t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 1,60 min; MS m/z 451.2 $[M+H]^+$.

E. 3-{5-Amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

Se agitó una mezcla de ácido 3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-4-metil-benzoico acid 5 (400 mg, 0,89 mmol), ciclopropilamina (0,89 mmol), EDCI (340 mg, 1,78 mmol), HOBt (272 mg, 1,78 mmol) y diisopropiletilamina (459 mg, 3,56 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (10 mL) a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó el solvente y se suspendió el residuo en EtOAc y se lavó con agua, solución saturada de NaHCO_3 y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Se obtuvo el producto 3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 6 como un sólido de color amarillo claro (45 mg, 10%) después de purificación por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH/ Et_3N en proporción 100/10/1). t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 1,69 min; MS m/z 490.24 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 14

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



A. Éster etílico del ácido 3-benciloxi-benzoico

Se añadieron K_2CO_3 (6,9 g, 50 mmol) y 18-corona-6 a una solución de éster etílico del ácido 3-hidroxibenzoico 1 (8,3 g, 50 mmol) en acetona (100 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se removió el sólido por filtración. Se concentró el filtrado al vacío para producir el éster etílico del ácido 3-benciloxibenzoico 2 como un líquido incoloro.

B. 3-(3-Benciloxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo

Se añadió LDA (1,8 M, 100 mmol, 56 mL) a una solución de acetonitrilo (4,1 g, 100 mmol) en THF (100 mL, seco) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 min. Se añadió luego gota a gota una solución de éster etílico del ácido 3-benciloxibenzoico 2 en 50 mL de THF anhidro a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h antes de añadir el agua. Se separó la fase orgánica. Se aciduló la fase acuosa por medio de ácido clorhídrico hasta pH ~ 2, y se extrajo por medio de EtOAc. Se combinaron las capas de THF y EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . Se removió el solvente al vacío y se trituró el residuo sólido con Et_2O y se secó al vacío. Se obtuvo el producto deseado 3-(3-benciloxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo 3 como un sólido de color marrón claro (11,0 g, 87%).

C. 2-(3-benciloxi-benzoil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo

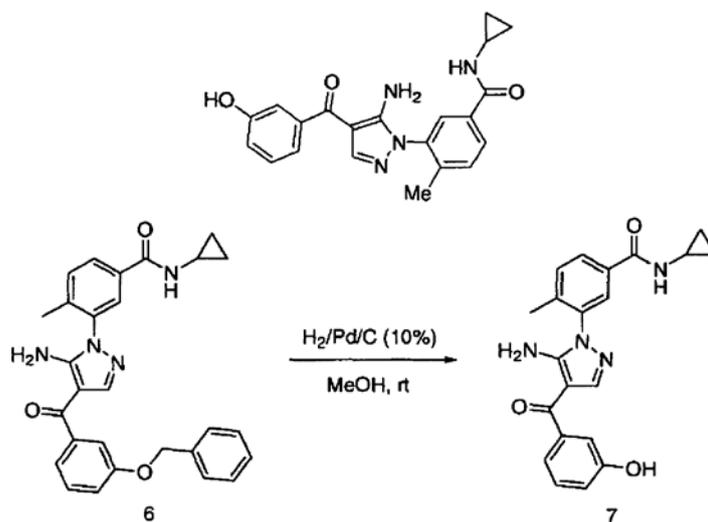
Se añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (10 mL) a la solución de 3-(3-benciloxi-fenil)-3-oxopropionitrilo 3 (2,5 g, 10 mmol) en DMF (20 mL, seco) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 3 h. Se removió el solvente y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc como eluyente). Se obtuvo el producto 2-(3-benciloxi-benzoil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo 4 como un sólido de color amarillo claro (2,6 g, 90 %).

D. 3-[5-Amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

Se disolvieron 2-(3-benciloxi-benzoil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo 4 (147 mg, 0,5 mmol) y N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida, sal del ácido trifluoroacético 8 (Ejemplo 6C, 240 mg, 0,75 mmol) en DMF (5 mL) y se calentó a 160 °C en horno microondas durante 30 min. Se removió el solvente y se purificó el residuo a través de una columna (EtOAc/hexanos en proporción 3:1). Se obtuvo el producto 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 6 como un sólido de color amarillo claro (120 mg, 52%).

Ejemplo de referencia 15

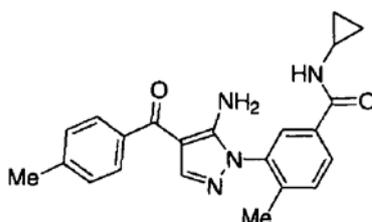
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-Ciclopropil-4-metil-benzamida

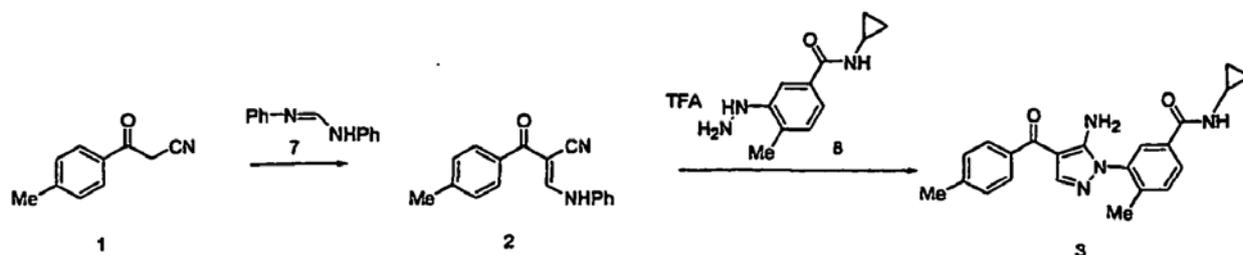


15 Se disolvió 3-[5-Amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida 6 (200 mg, 0,43 mmol) en MeOH (10 mL). Se añadió un catalizador con 10% de paladio sobre carbón activado (seco) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. Se removió el catalizador por filtración y se removió el solvente al vacío. Se obtuvo el producto 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 7 como un sólido de color amarillo claro (140 mg, 87%).

20 Ejemplo 16

Preparación de 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida





A. 2-(4-metil-benzoil)-3-fenilamino-acrilonitrilo

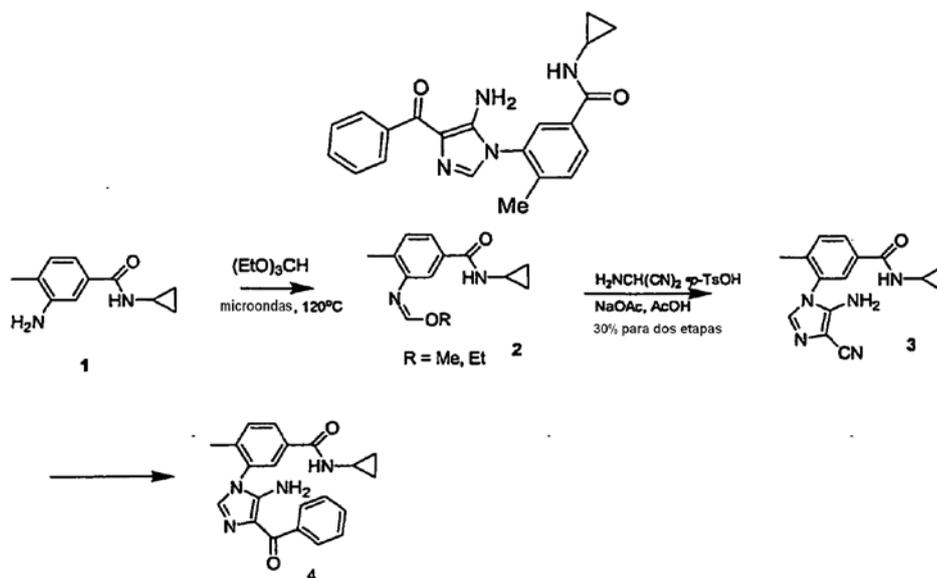
Se calentó una mezcla de 4-toluoilacetonitrilo 1 (4,0 g, 25 mmol) y N,N-difenilformamidina (4,9 g, 25 mmol) en tolueno seco (50 mL) a 85 °C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se añadieron 170 mL de hexanos. Se formó un precipitado amarillo después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se recolectó el sólido de un matraz con fritas, y se lavó con hexanos para producir 2-(4-metil-benzoil)-3-fenilaminoacrilonitrilo 2 puro (4,5 g, 68%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 13.0, 1 H), 7.86 (d, J = 7.9, 2 H), 7.42 (t, J = 7.4, 1 H), 7.28 - 7.25 (m, 3 H), 7.19 (d, J = 7.6, 1 H), 2.41 (s, 3H) ppm.

B. 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

Una mezcla de 2-(4-metil-benzoil)-3-fenilamino-acrilonitrilo 2 (205 mg, 0.78 mmol), sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida 7 (Ejemplo 6C, 250 mg, 0,78 mmol) y diisopropil-etilamina (0,14 mL, 0,78 mmol) en 8 mL de etanol se calentó a 65 °C durante 18 h. Se removió el solvente y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos, gradiente de 1/3 hasta 3/1). El producto puede ser purificado adicionalmente por medio de trituración con Et₂O para producir 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 3 como un sólido de color blanco (64 mg, 22%). t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 2,26 min; MS m/z 375.2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, J = 4.0, 1 H), 7.93 (d, J = 8.0, 1 H), 8.51 (d, J = 4.0, 1 H), 7.83 (bs, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 7.9, 2 H), 7.53 (d, J = 8.0, 1 H), 7.35 (d, J = 7.9, 2 H), 6.95 (bs, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 0.68 (m, 2 H), 0.56 (m, 2 H); RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) δ 187.4, 166.0, 151.9, 141.3, 141.1, 139.2, 136.9, 135.6, 133.0, 131.2, 129.1, 128.3, 128.0, 126.5, 102.6, 23.1, 21.0, 17.2, 5.6 ppm.

Ejemplo 17

Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida



A. 3-(5-Amino-4-ciano-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

Se agitó una mezcla de 3-amino-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 1 (380 mg, 2,0 mmol) en 2,0 mL de trietil ortoformato a 120 °C en microondas durante 20 minutos. Se removió el solvente a presión reducida. Se disolvió el

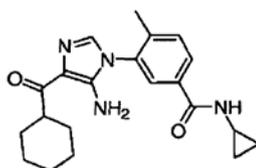
- 5 residuo en 5 mL de ácido acético y luego se le añadió aminomalononitrilo p-toluenosulfonato (506 mg, 2,0 mmol) y acetato de sodium (164 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con 20 mL de agua y luego se ajustó su pH en 8,0 por medio de NaOH acuoso. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró por evaporación al vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (10/1, cloruro de metileno : metanol) para producir 3-(5-amino-4-cianoimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 3 como un sólido incoloro (170 mg, 30%). t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) = 1,39 min; MS m/z 282 [M+H].

B. 3-(5-Amino-4-benzoilimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

- 10 A una solución de 3-(5-amino-4-cianoimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida 3 (56,4 mg, 0,2 mmol) en THF seco (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió bromuro de fenilmagnesio (1M, 1 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió solución de HCl (3 N, 10 ml) y se agitó la mezcla durante la noche. Se neutralizó la solución con NaOH acuoso diluido. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (100 mL x 2), se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del solvente produjo un residuo que fue purificado por HPLC para producir 3-(5-Amino-4-benzoilimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida como un sólido de color blanco (56 mg, 78%). LCMS (gradiente de 4 minutos) t_R = 2,07 min; MS m/z 361.17 [M + H]⁺.
- 15

Ejemplo de referencia 18

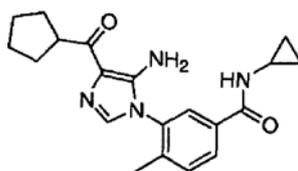
Preparación de 3-(5-Amino-4-ciclohexanocarbonilimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



- 20 Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 17 excepto porque se utilizó bromuro de ciclohexilmagnesio en lugar de bromuro de fenil magnesio. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,01 min; MS m/z 367.29 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 19

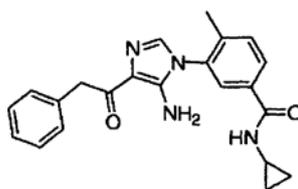
Preparación de 3-(5-Amino-4-ciclopentanocarbonilimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



- 25 Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 17 excepto porque se utilizó bromuro de ciclopentilmagnesio en lugar de bromuro de fenil magnesio. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,92 min; MS m/z 353.22 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 20

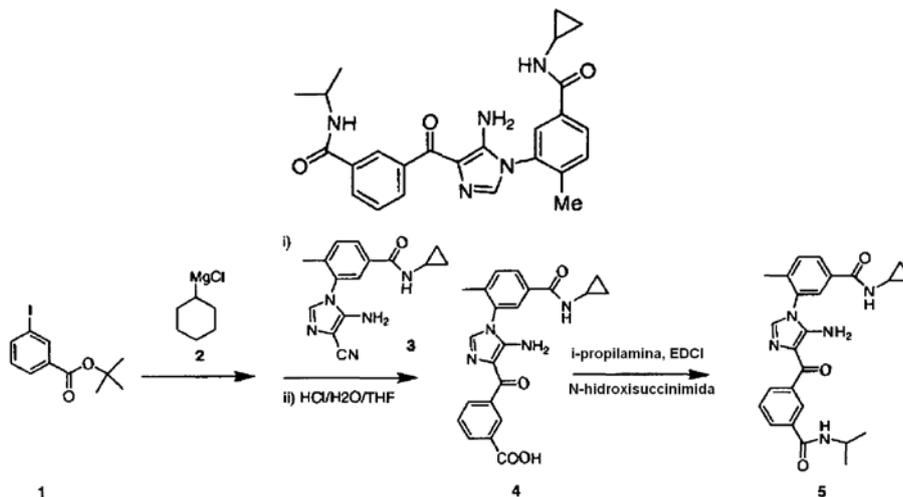
- 30 Preparación de 3-(5-Amino-4-benzilacetilimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 17 excepto porque se utilizó bromuro de benzilmagnesio en lugar de bromuro de fenil magnesio. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,14 min; MS m/z 375.20 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 21

Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-isopropilcarbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



A. Ácido 3-[5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-imidazol-4-carbonil]-benzoico

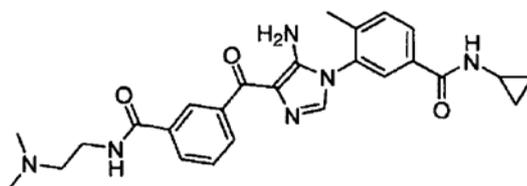
- 5 A una solución de éster tert-butilico del ácido 3-iodobenzoico (4,6 g) en THF (20 mL) a - 40 °C bajo atmósfera de N₂ se le añadió cloruro de ciclohexilmagnesio (2M en THF, 8,5 mL). Se mantuvo la solución de -40 °C a 0 °C durante 20 min., cuando se añadió 3-(5-amino-4-ciano-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida y se mantuvo la reacción a rt durante 1 h. Luego se añadió HCl (4 M, 10 mL) y se calentó la mezcla de 40 a 45 °C durante la noche. Se neutralizó la mezcla con una solución de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (2 X 100 mL) y se secaron y concentraron los compuestos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄. La purificación del producto crudo por cromatografía en columna (EtOAc: MeOH = 6:1) rindió el producto deseado (0,46 g).

B. 3-[5-Amino-4-(3-isopropilcarbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

- 15 Una solución de ácido 4 (160 mg), EDCI (90 mg), y N-hidroxisucinimida (53 mg) en DMF (2 mL) reaccionó a rt durante la noche. Se añadió agua (12 ml) y se extrajo la solución con EtOAc (15 mL X 2), se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del solvente produjo un residuo, en el cual se añadió EtOAc (4 mL) y 2-propilamina (1,2 eq). Se mantuvo la reacción a rt durante 1 h., luego se concentró y se purificó el producto crudo por cromatografía en columna para producir el producto deseado (rendimiento: 80%). t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) = 2,00 min; MS m/z 446.19 [M + H]⁺.

Ejemplo de referencia 22

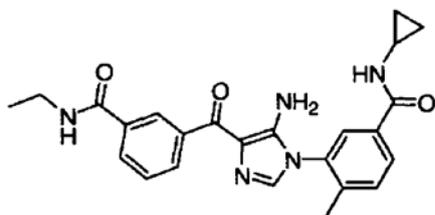
- 20 Preparación de 3-[5-Amino-4-[3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-benzoil]-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 21 excepto porque se utilizó 2-dimetilaminoetilamina en lugar de isopropilamina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,18 min; MS m/z 475.15 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 23

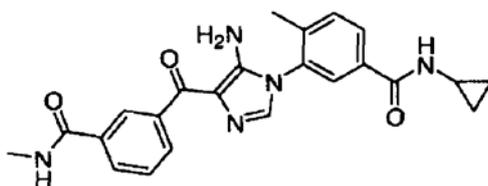
- 25 Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-etilcarbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 21 excepto porque se utilizó etilamina en lugar de isopropilamina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,70 min; MS m/z 432.18 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 24

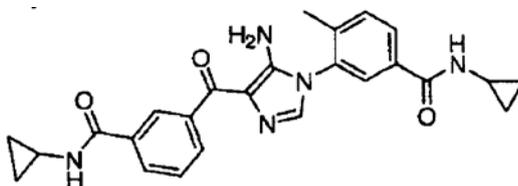
- 5 Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-metilcarbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 21 excepto porque se utilizó metilamine en lugar de isopropilamina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,61 min; MS m/z 418.15 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 25

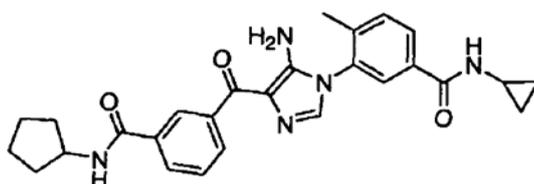
- 10 Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-ciclopropilcarbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 21 excepto porque se utilizó ciclopropilamina en lugar de isopropilamina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,74 min; MS m/z 444.14 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 26

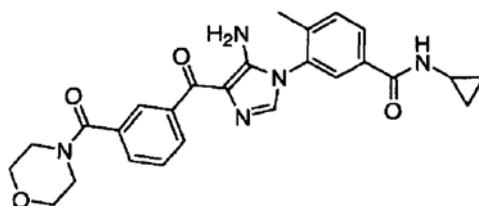
- 15 Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-ciclopentilcarbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 21 excepto porque se utilizó ciclopentilamina en lugar de isopropilamina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,95 min; MS m/z 472.24 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 27

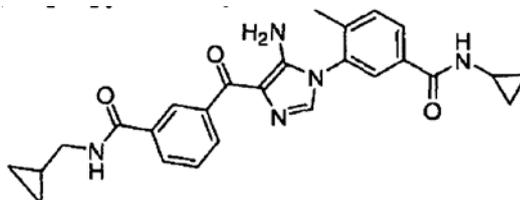
- 20 Preparación de 3-[5-Amino-4-[3-(morfolin-4-carbonil)-benzoil]-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 21 excepto porque se utilizó morfolina en lugar de isopropilamina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,67 min; MS m/z 474.17 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 28

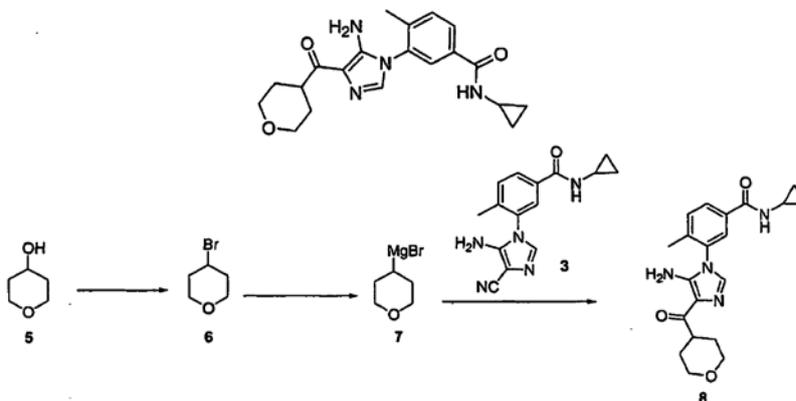
- 5 Preparación de 3-[5-Amino-4-[3-(ciclopropilmetil-carbamoyl)-benzoyl]-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 21 excepto porque se utilizó ciclopropilmetilamina en lugar de isopropilamina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,86 min; MS m/z 458.23 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 29

- 10 Preparación de 3-[5-Amino-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



A. 4-bromo-tetrahidro-pirano.

- 15 Se disolvieron tetrahidro-4H-pirano-4-ol (1,0 g, 10 mmol), tetrabromuro de carbono (3,6 g, 11 mmol) y trifenilfosfina (3,1 g, 12 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción cruda, luego se la purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 1:20), y se obtuvo el producto como un aceite incoloro (1,4 g, 87%).

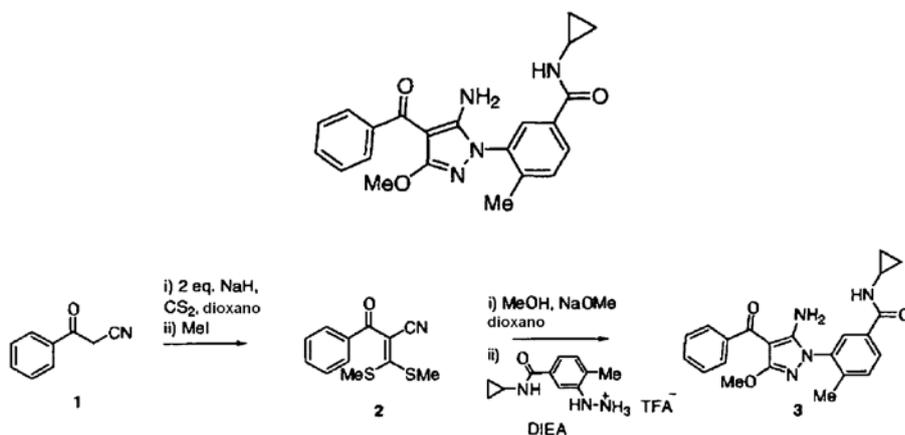
B. 3-[5-Amino-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

- 20 Se añadió gota a gota una solución de 4-bromo-tetrahidro-pirano (0,82 g, 5mmol) en THF seco (10 mL) a la suspensión de magnesio (132 mg, 5,5 mmol) y yodo (25 mg) en THF seco (20 mL) a 50 °C bajo atmósfera de N_2 . Se agitó la mezcla durante 30 min después de la adición a 50 °C, luego se enfrió a temperatura ambiente. Luego se añadió una solución de THF (10 mL) de 3-(5-amino-4-cianoimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (90 mg, 0,32 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se detuvo la reacción con HCl (2 N) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se ajustó el pH de la solución a pH \square 8 con K_2CO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) \square

EtOAc:MeOH:Et₃N = 100:10:1), y se obtuvo el producto como un sólido de color beige (35 mg, 30 %). t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) = 3,05 min; MS m/z 369.18 [M + H]⁺.

Ejemplo de referencia 30

Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



5

A. 2-benzoil-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo

A una solución agitada de benzoilacetnitrilo 1 (7,50 g, 51,7 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio seco (2,61 g, 103 mmol). Se agitó la suspensión resultante a 0 °C durante 45 min antes de añadir disulfuro de carbono (2,39 ml, 54,8 mmol). Se agitó luego la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se enfrió la solución roja resultante a 0 °C, y se le añadió yodometano (6,75 ml, 109 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se removió el solvente al vacío. Se diluyó el residuo en éter y se lavó con salmuera. Se extrajo la capa acuosa dos veces con éter. Se lavaron las capas orgánicas combinadas dos veces con tiosulfato de sodio al 5%, y luego salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y concentró para producir 2-benzoil-3,3-bis-metilsulfanilacrilonitrilo 2 como un polvo de color amarillo (9,5 g, 74%). Se utilizó el producto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

B. 3-(5-Amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

Se añadió sodio (317 mg, 13,8 mmol) al metanol (10 ml) a 0 °C. Después de que se consumió todo el sodio, se añadió esta solución de metóxido de sodio a una solución agitada de 2-benzoil-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo 2 (3,12 g, 12,5 mmol) en dioxano (30 ml) a 0 °C. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y luego se calentó hasta 80 °C durante 3 h. Se enfrió la solución rojo oscuro a temperatura ambiente y se le añadió a una solución de la sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (4,00 g, 12,5 mmol) y diisopropiletamina (2,18 ml, 12,5 mmol) en dioxano (15 ml). Se calentó la mezcla a 85 °C durante otras 6 h. Se removió el solvente al vacío. Se diluyó el residuo en una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtró y concentró. Se purificó el producto crudo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, gradiente de 75 a 90% de EtOAc/hexanos) y se recristalizó a partir de EtOAc para producir la 3-(5-amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 3 deseada como un sólido de color blanco (950 mg, 19%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,33 min; MS m/z 391.2 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.50 (d, J = 3.4, 1 H), 7.91 (d, J = 7.9, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 6.9, 2 H), 7.41 - 7.62 (m, 4 H), 7.00 (bs, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 2.87 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 0.70 (m, 2 H), 0.85 (m, 2 H) ppm; RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz) δ 188.1, 166.0, 159.5, 152.8, 140.1, 139.5, 135.5, 132.9, 131.1, 130.6, 128.1, 128.0, 127.4, 126.8, 91.0, 55.2, 23.0, 15.1, 5.6 ppm.

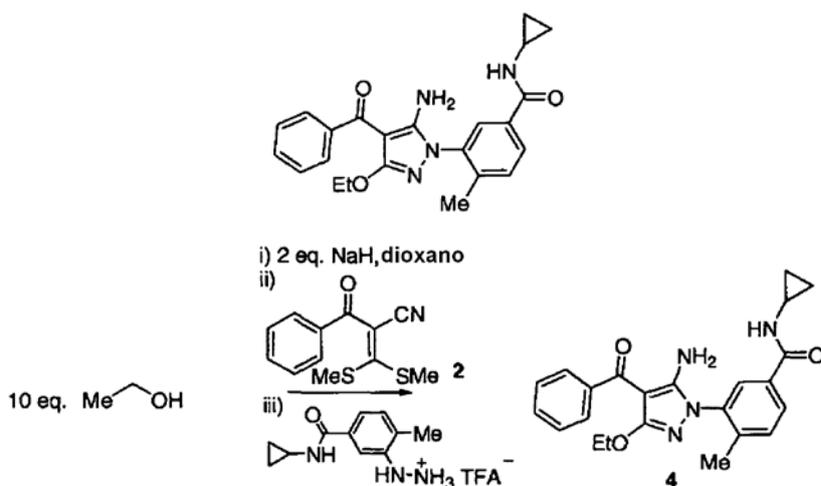
20

25

30

Ejemplo de referencia 31

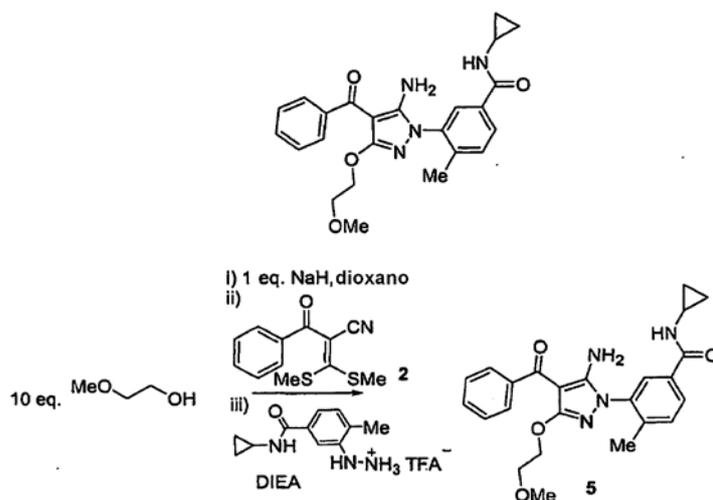
Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-3-etoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se añadió etanol (0,47 ml, 8,0 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio seco (41 mg, 1,6 mmol) en dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 2-benzoyl-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo 2 (0,20 g, 0,80 mmol), y se agitó la mezcla a 85 °C durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió sal del ácido trifluoroacético de N-Ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (0,26 g, 0,80 mmol) y se calentó la reacción a 85 °C durante otras 3 h. Se removieron los solventes al vacío. Se diluyó el residuo en una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtró y concentró. Se purificó el producto crudo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, gradiente de 75 a 85% de EtOAc/hexanos). Se purificó el producto adicionalmente lavando con una mezcla caliente de EtOAc y hexanos para producir la 3-(5-amino-4-benzoyl-3-etoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 4 deseada como un sólido de color blanco (27 mg, 8,3%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,37 min; MS m/z 405.2 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.49 (d, J = 4.0, 1 H), 7.90 (d, J = 8.0, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 7.1, 2 H), 7.50 (d, J = 7.5, 2 H), 7.41-7.45 (m, 2 H), 6.99 (bs, 2 H), 4.05 (q, J = 7.0, 2 H), 2.87 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.09 (t, J = 7.0, 3 H), 0.69 (m, 2 H), 0.58 (m, 2 H) ppm; RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz) δ 188.2, 166.0, 158.9, 152.6, 140.0, 139.5, 135.5, 132.9, 131.1, 130.6, 128.1, 127.2, 126.7, 91.2, 63.4, 23.0, 17.3, 14.2, 5.6 ppm.

Ejemplo de referencia 32

Preparación de 3-[5-amino-4-benzoyl-3-(2-metoxi-etoxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

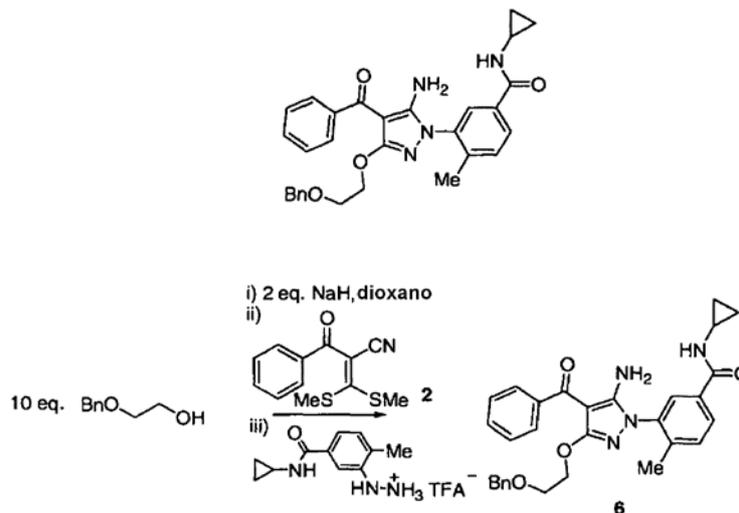


Se añadió hidruro de sodio seco (21 mg, 0,84 mmol) a una solución de 2-metoxietanol (0,63 ml, 8,0 mmol) en dioxano (2 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 2-benzoyl-3,3-bis-metilsulfanilacrilonitrilo 2 (0,20 g, 0,80 mmol), y se agitó la mezcla a 85 °C durante 4 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (0,26 g, 0,80 mmol), seguido por diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,80 mmol), y se calentó la reacción a 85 °C por otros 11 h. Se removieron los solventes al vacío. Se diluyó el residuo en solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtró y concentró. Se purificó el producto crudo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, gradiente de 70 a 90% de EtOAc/hexanos). Se purificó

- 5 adicionalmente el producto por medio de lavado con una mezcla caliente de EtOAc y hexanes para producir la 3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-metoxi-etoxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 5 deseada como un sólido de color blanco (60 mg, 17%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,17 min; MS m/z 435.2 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8.47 (s, 1 H), 7.89 (d, $J = 7.9$, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.64 (d, $J = 7.4$, 2 H), 7.49 (d, $J = 7.7$, 2 H), 7.40 - 7.43 (m, 2 H), 6.99 (bs, 2 H), 4.12 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 2.86 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 0.69 (m, 2 H), 0.56 (m, 2 H) ppm.

Ejemplo de referencia 33

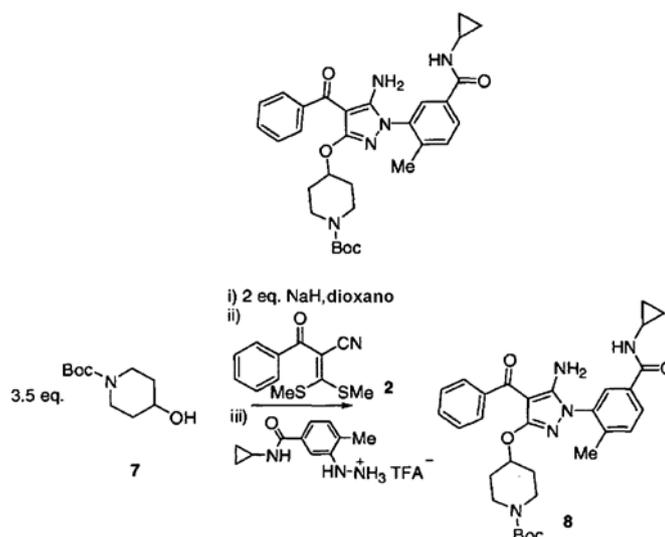
Preparación de 3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-benciloxi-etoxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



- 10 Se añadió hidruro de sodio seco (21 mg, 0,84 mmol) a una solución de 2-benciloxietanol (1,1 ml, 8,0 mmol) en dioxano (2 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 35 min. Se añadió 2-benzoil-3,3-bis-
- 15 metilsulfanilacilonitrilo 2 (0,20 g, 0,80 mmol), y se agitó la mezcla a 80 °C durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (0,26 g, 0,80 mmol) y se calentó la reacción a 80 °C durante otras 8,5 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a
- 20 temperatura ambiente, se removieron los solventes al vacío. Se diluyó el residuo en solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtró y concentró. Se purificó el producto crudo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, gradiente de 60 a 85% de EtOAc/hexanos). Se purificó adicionalmente el producto por medio de lavado con EtOAc caliente para producir la 3-
- 25 [5-amino-4-benzoil-3-(2-benciloxi-etoxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida 6 deseada como un sólido de color blancuzco (74 mg, 18%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,57 min; MS m/z 511.2 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.49 (d, $J = 4.0$, 1 H), 7.90 (d, $J = 8.0$, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.66 (d, $J = 7.1$, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 7.27 - 7.40 (m, 5 H), 7.22 (d, $J = 6.7$, 2 H), 7.02 (bs, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 4.19 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H), 2.87 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 0.69 (m, 2 H), 0.59 (m, 2 H) ppm.

Ejemplo de referencia 34

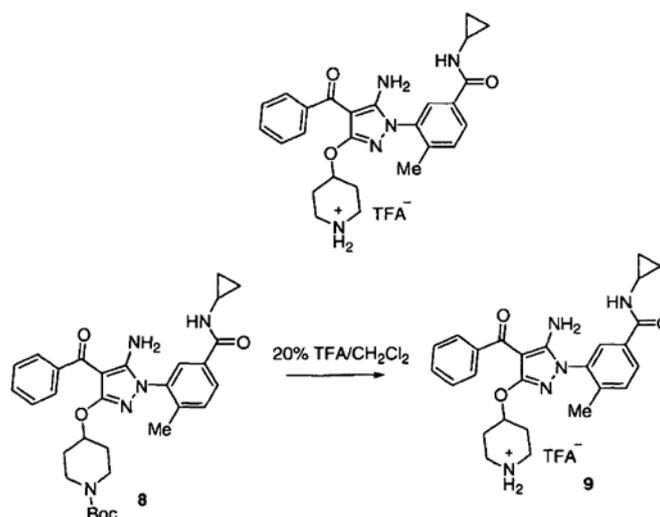
- 25 Preparación del éster tert-butílico del ácido 4-[5-amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropilcarbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico



Se añadió hidruro de sodio seco (41,0 mg, 1,60 mmol) a una solución de éster tert-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico 7 (0,565 g, 2,81 mmol) en dioxano (2 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió 2-benzoil-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo 2 (0,20 g, 0,80 mmol), y se agitó la mezcla a 65 °C durante 4 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (0,26 g, 0,80 mmol) y se calentó la reacción a 80 °C durante otras 3 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se removieron los solventes al vacío. Se diluyó el residuo en solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtró y concentró. Se purificó el producto crudo por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, gradiente de 65 a 85% de EtOAc/hexanos). Se purificó adicionalmente el producto por medio de lavado con EtOAc caliente para producir el éster tert-butílico del ácido 4-[5-amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropilcarbamoyl-2-metil-fenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico 8 deseado como un sólido de color blancuzco (70 mg, 16%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,63 min; MS m/z 559.9 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.49 (d, J = 3.6, 1 H), 7.90 (d, J = 8.1, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 7.7, 2 H), 7.40 - 7.51 (m, 4 H), 6.99 (bs, 2 H), 4.75 (m, 1 H), 3.18 (m, 2 H), 2.99 (m, 2 H), 2.87 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.68 (m, 2 H), 1.43 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H), 0.71 (m, 2 H), 0.58 (m, 2 H) ppm.

Ejemplo de referencia 35

Preparación de 3-[5-amino-4-benzoil-3-(piperidin-4-iloxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida, sal trifluoroacetato

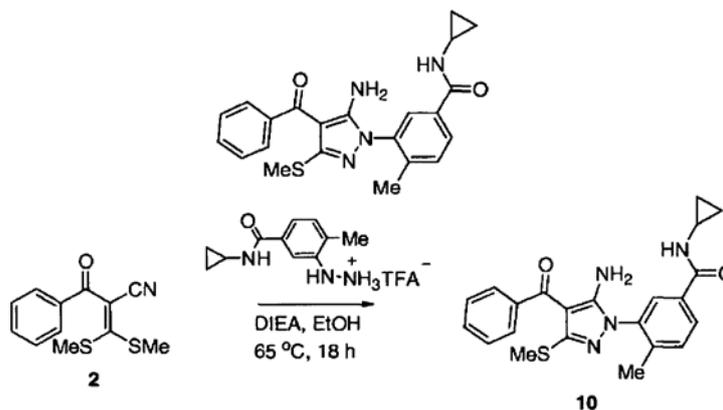


A una solución del éster tert-butílico del ácido 4-[5-amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropilcarbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico 8 (5,0 mg, 0,0089 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se removieron los volátiles al vacío y se lavó el residuo con éter y una pequeña cantidad de EtOAc para producir la 3-[5-amino-4-benzoil-3-(piperidin-4-iloxi)-pirazol-

1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida, sal trifluoroacetato 9 deseada como un sólido de color blanco (3,0 mg, 59%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,75 min; MS m/z 460.1 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.50 (d, J = 4.0, 1 H), 8.33 (bs, 2 H), 7.90 (d, J = 8.0, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 7.0, 2 H), 7.44 - 7.52 (m, 4 H), 7.03 (bs, 2 H), 4.82 (m, 1 H), 2.97 (m, 2 H), 2.85 (m, 1 H), 2.73 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 0.71 (m, 2 H), 0.57 (m, 2 H) ppm.

Ejemplo de referencia 36

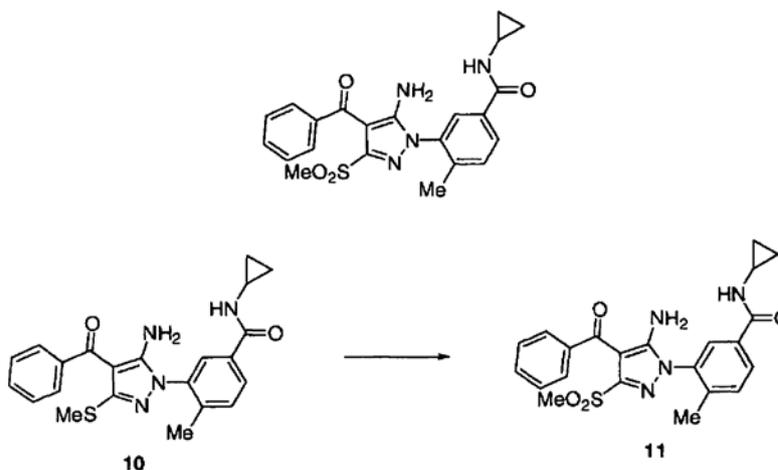
Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-3-metilsulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



A una solución de benzoil-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo 2 (0,218 g, 0,874 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (0,243 g, 0,874 mmol) y diisopropiletilamina (0,152 ml, 0,874 mmol). Se calentó la mezcla a 65 °C durante 18 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se removieron los solventes al vacío. Se diluyó el residuo en solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. Se purificó el producto crudo por medio de cromatografía instantánea (SiO_2 , gradiente de 65 a 100% de EtOAc/hexanos). Se purificó adicionalmente el producto por medio de lavado con una mezcla caliente de EtOAc y hexanos para producir la 3-(5-amino-4-benzoil-3-metilsulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 10 deseada como un sólido de color blancuzco (57 mg, 16%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,34 min; MS m/z 407.1 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.50 (d, J = 4.0, 1 H), 7.93 (dd, J = 1.2, 7.9, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 6 H), 6.85 (bs, 2 H), 2.88 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 0.69 (m, 2 H), 0.58 (m, 2 H) ppm; RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 125MHz) δ 189.3, 165.9, 152.8, 148.0, 140.4, 139.3, 135.4, 132.9, 131.2, 130.6, 128.4, 128.1, 127.2, 126.6, 102.0, 23.0, 17.3, 13.4, 5.6 ppm.

Ejemplo de referencia 37

Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-3-metanosulfonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

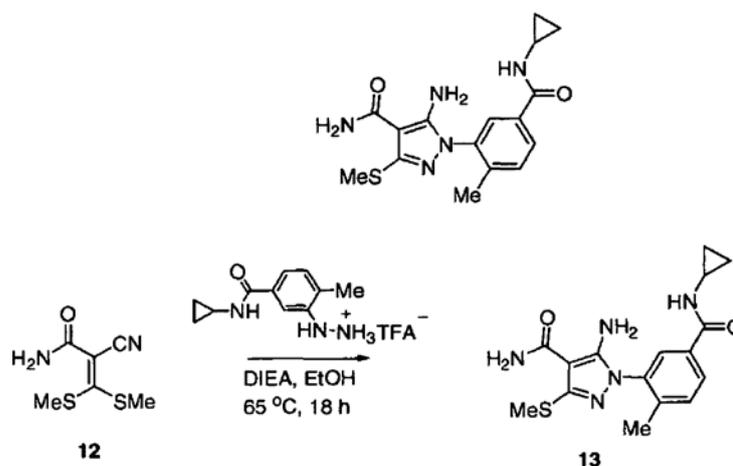


25

5 A una suspensión de 3-(5-amino-4-benzoil-3-metilsulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 10 (40 mg, 0,098 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (70 - 75%, 53 mg, 0,22 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se almacenó a 4 °C durante la noche. Después de calentar a temperatura ambiente, el producto empezó a precipitar. Se recolectó el sólido de color blanco sobre un embudo con frita y se lavó con diclorometano y éter para producir la 3-(5-amino-4-benzoil-3-metanosulfonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 11 deseada (27 mg, 63%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,98 min; MS m/z 439.08 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.53 (d, J = 3.7, 1 H), 7.97 (d, J = 8.1, 1H), 7.92 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 7.2, 1 H), 7.48 - 7.64 (m, 5 H), 6.30 (bs, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.88 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 0.69 (m, 2 H), 0.58 (m, 2 H) ppm.

10 Ejemplo de referencia 38

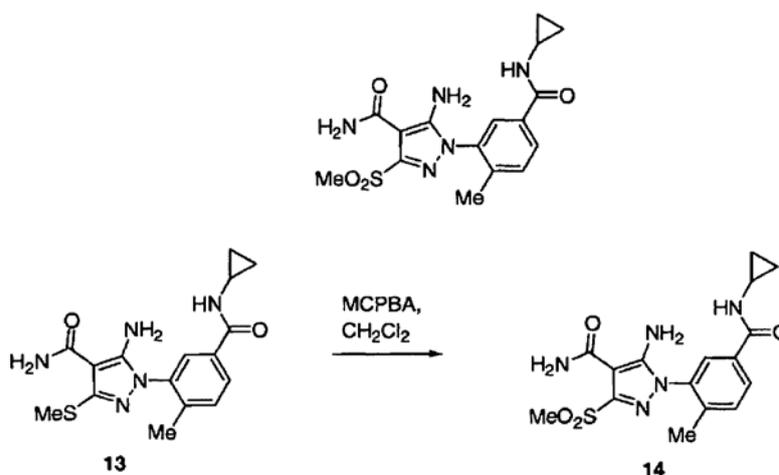
Preparación de la amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico



15 A una solución de 2-ciano-3,3-bis-metilsulfanil-acrilamida 12 (100 mg, 0,574 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metilbenzamida (0,183 g, 0,574 mmol) y diisopropiletilamina (0,100 ml, 0,574 mmol). Se calentó a mezcla a 65 °C durante 18 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se removieron los solventes al vacío. Se añadió EtOAc al residuo y precipitó un sólido. Se recolectó el sólido sobre un
 20 ambudo con frita y se lavó con EtOAc y éter para producir la amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metilfenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico 13 deseada. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,98 min; MS m/z 439.08 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8.47 (d, J = 3.7, 1 H), 7.90 (d, J = 7.9, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 8.0, 1 H), 6.81 (bs, 2 H), 6.30 (s, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 0.68 (m, 2 H), 0.57 (m, 2 H) ppm.

Ejemplo de referencia 39

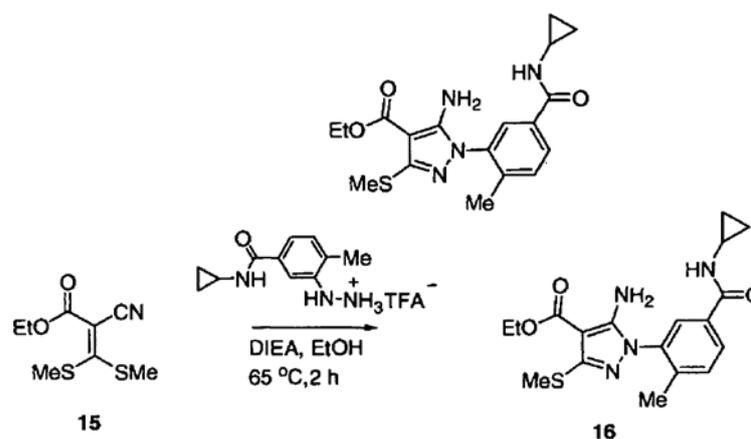
25 Preparación de la amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metanosulfonil-1H-pirazol-4-carboxílico



5 A una suspensión de la amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico 13 (100 mg, 0,289 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (70 - 75%, 157 mg, 0,637 mmol). Se agitó la solución clara resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió solución saturada de NaHCO_3 y se agitó vigorosamente la mezcla durante 1 min. Se filtró la suspensión resultante sobre un embudo con fritas, y se lavó el sólido recolectado tres veces con H_2O , y tres veces con éter para producir la amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metanosulfonil-1H-pirazol-4-carboxílico 14 deseada como un sólido de color blanco (87 mg, 80%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,66 min; MS m/z 378.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8.49 (s, 1 H), 7.95 (d, $J = 7.6$, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.53 (d, $J = 7.8$, 1 H), 7.46 (bs, 2 H), 6.74 (bs, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 0.68 (m, 2 H), 0.55 (m, 2 H) ppm.

Ejemplo de referencia 40

Preparación del éster etílico del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico

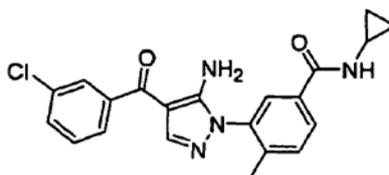


15 A una solución del éster etílico del ácido 2-ciano-3,3-bis-metilsulfanil-acrílico 15 (78,0 mg, 0,359 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (0,100 g, 0,313 mmol) y diisopropiletilamina (0,0626 ml, 0,359 mmol). Se calentó la mezcla a 65 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se removieron los solventes al vacío. Se añadieron EtOAc y éter al residuo y precipitó un sólido. Se recogió el sólido sobre un embudo con fritas y se lavó con EtOAc y éter para producir el éster etílico del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico 16 deseado como un sólido de color blanco (80 mg, 59%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,18 min; MS m/z 375.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.47 (d, $J = 3.7$, 1 H), 7.90 (d, $J = 7.9$, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.49 (d, $J = 8.0$, 1 H), 6.81 (bs, 2 H), 6.30 (s, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 0.68 (m, 2 H), 0.57 (m, 2 H) ppm. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,66 min; MS m/z 378.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.50 (d, $J = 2.6$, 1 H), 7.92 (d, $J = 7.9$, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.51 (d, $J = 7.9$, 1 H), 6.24 (bs, 2 H), 4.22 (q, $J = 6.6$, 2 H), 2.88 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 6.7$, 3 H), 0.72 (m, 2 H), 0.58 (m, 2 H) ppm; RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 166.0, 163.1, 151.8, 148.5, 139.4, 135.8, 132.9, 131.1, 128.2, 126.7, 91.3, 58.9, 23.0, 17.2, 14.4, 12.3, 5.6 ppm.

Ejemplo 41

Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-clorobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

A. 2-(3-Clorobenzoil)-3-fenilaminoacrilonitrilo



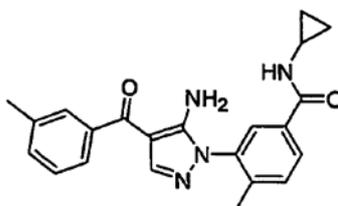
- 5 Se agitó una solución de 3-clorobenzoilacetronitrilo (476 mg, 2,66 mmol, 1,0 eq) y difenilformamidina (522 mg, 2,66 mmol, 1,0 eq) en 25 mL de tolueno a temperatura ambiente durante 2 h, luego se calentó a 100 °C durante la noche. Se recolectó la solución y diluyó con hexanos. Se filtró el sólido resultante y secó para proveer el producto deseado (566 mg, 75%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 95 de 4 minutos) 2,97 min; MS m/z 283.2 $[M+H]^+$; RMN 1H ($CDCl_3$), δ 8.06 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 7.85 (m, 2 H), 7.46 (m, 4 H), 7.27 (m, 4 H) ppm.

- 10 B. 3-[5-Amino-4-(3-clorobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

Se calentó una solución de 2-(3-clorobenzoil)-3-fenilaminoacrilonitrilo (63 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq), trifluoroacetato de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metilbenzamida (72 mg, 0,22 mmol, 1 eq), y trietilamina (31 μ L, 0,22 mmol, 1,0 eq) en 10 mL de etanol a 65 °C durante 20 h. Después de enfriar, se concentró la mezcla y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice empacada y se eluyó con hexanos/acetato de etilo en proporción 7/3 para remover los subproductos seguido por acetato de etilo/hexanos en proporción 3/2 para eluir el compuesto del título (33 mg, 38%) como un sólido de color marrón. t_R por HPLC (gradiente 10 - 95 de 4 minutos) 2,35 min; MS m/z 395.1 $[M+H]^+$; RMN 1H (CD_3OD), δ 7.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.77 (m, 4 H), 7.55 (m, 3 H), 2.85 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 0.80 (d, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 0.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 H) ppm; RMN ^{13}C (CD_3OD), δ 187.1, 168.1, 151.9, 141.0, 140.9, 140.0, 134.9, 133.8, 132.8, 130.9, 130.5, 129.4128.1, 127.0, 126.1, 125.6, 102.6, 22.1, 15.7, 4.6 ppm.

Ejemplo 42

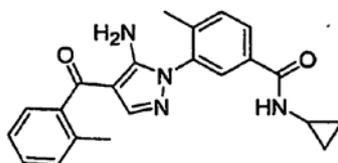
Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-metilbenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida



- 25 Procedimiento similar al del Ejemplo 41 excepto porque se utilizó 3-metilbenzoilacetronitrilo en lugar de 3-clorobenzoilacetronitrilo. t_R por HPLC (gradiente 10 - 95 de 4 minutos) 2,27 min; MS m/z 375.16 $[M+H]^+$; RMN 1H (CD_3OD), δ 7.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.57 (m, 3 H), 7.42 (m, 2 H), 2.85 (hepteto, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 0.80 (d, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 0.64 (s, 2 H) ppm.

Ejemplo 43

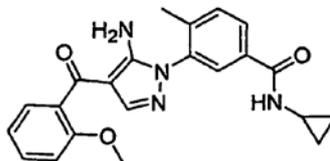
Preparación de 3-[5-Amino-4-(2-metilbenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



- 30 Procedimiento similar al del Ejemplo 41 excepto porque se utilizó 2-metilbenzoilacetronitrilo en lugar de 3-clorobenzoilacetronitrilo. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,21 min; MS m/z 375.15 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44

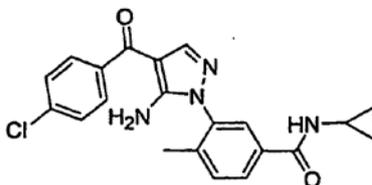
Preparación de 3-[5-Amino-4-(2-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



- 5 Procedimiento similar al del Ejemplo 41 excepto porque se utilizó 2-metoxibenzoilacetnitrilo en lugar de 3-clorobenzoilacetnitrilo. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,03 min; MS m/z 391.16 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

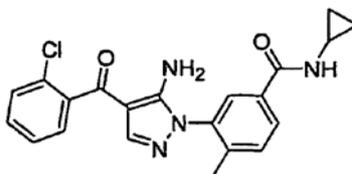
Preparación de 3-[5-Amino-4-(4-clorobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



- 10 Procedimiento similar al del Ejemplo 41 excepto porque se utilizó 3-metilbenzoilacetnitrilo en lugar de 3-clorobenzoilacetnitrilo. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,65 min; MS m/z 394.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 46

Preparación de 3-[5-Amino-4-(2-clorobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



A. 2-(2-clorobenzoil)-3-fenilaminoacrilnitrilo

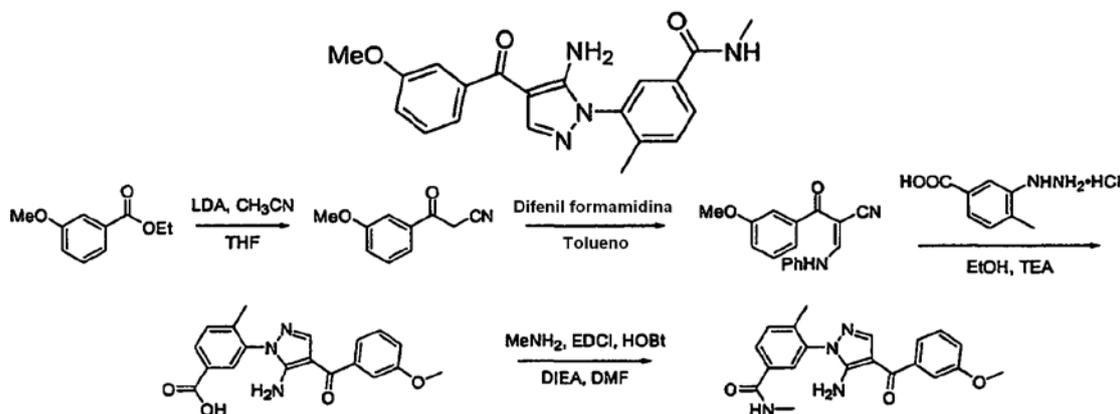
- 15 Se calentó una solución de 2-clorobenzoilacetnitrilo (1,0 g, 5,6 mmol, 1,0 eq) y difenilformamidina (1,10g, 5,6 mmol, 1,0 eq) en 50 mL de tolueno a 85 °C durante la noche. Se removió la fuente de calor y comenzó a precipitar lentamente el producto deseado de la solución. Se filtró y secó el sólido resultante para proporcionar el producto deseado (826 mg, 52%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 3,13 min; MS m/z 283.2 [M+H]⁺.

B. 3-[5-Amino-4-(2-clorobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

- 20 Se calentó una solución de 2-(2-clorobenzoil)-3-fenilaminoacrilnitrilo (93 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq), trifluoroacetato de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metilbenzamida (104 mg, 0,33 mmol, 1 eq), y trietilamina (31 μ L, 0,22 mmol, 1,0 eq) en 20 mL de etanol a 60 °C durante 48 h. Después de enfriar, se concentró la mezcla y se disolvió el residuo en acetato de etilo mínimo. Se añadieron 100 ml de éter dietílico y se filtró y secó el precipitado para proporcionar el producto deseado (50 mg, 39%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,51 min; MS m/z 395.1 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO), δ 8.50 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.57 (m, 5 H) 7.32 (s, 1 H), 7.01 (s, 2 H) 3.37 (m, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.09 (t, 2 H), 0.68 (m, 2 H), 0.58 (m, 2 H) ppm

Ejemplo 47

Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-4,N-dimetilbenzamida



A. 3-metoxibenzoilacetonitrilo

5 A una solución agitada de etil 3-metoxibenzoato (3,05 mL, 18,6 mmol, 1 eq) y acetonitrilo (1,19 mL, 22,9 mmol, 1,23 eq) en 5 mL de THF a -50°C bajo atmósfera de N_2 se le añadió a través de una cánula una solución recientemente preparada de LDA (diisopropilamina, 5,3 mL, 38,0 mmol, 2,04 eq y 2,5 M de n-butilitio en hexanos, 15,25 mL, 38,0 mmol, 2,04 eq). Se agitó la reacción a esta temperatura durante 3 h, luego se calentó a 0°C durante 1 h. Se detuvo la reacción con 10 mL de NH_4Cl saturado y se permitió que se calentara a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y concentró. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el producto como un sólido de color blancuzco.

B. 2-(3-Metoxibenzoil)-3-fenilamino-acrilonitrilo

15 Se agitó una solución de 3-metoxibenzoilacetonitrilo (1,20 g, 68,5 mmol, 1,0 eq) y difenilformamidina (1,34 g, 68,5 mmol, 1,0 eq) en 25 mL de tolueno a temperatura ambiente durante 2 h, luego se calentó a 100°C durante la noche. Se enfrió y diluyó la solución con hexanos. Se filtró y secó el sólido resultante para proporcionar el producto deseado. t_{R} por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 3,05 min; MS m/z 279.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

C. Ácido 3-[5-amino-4-(3-metoxibenzoil)-pirazol-1-il]-4-metil-benzoico

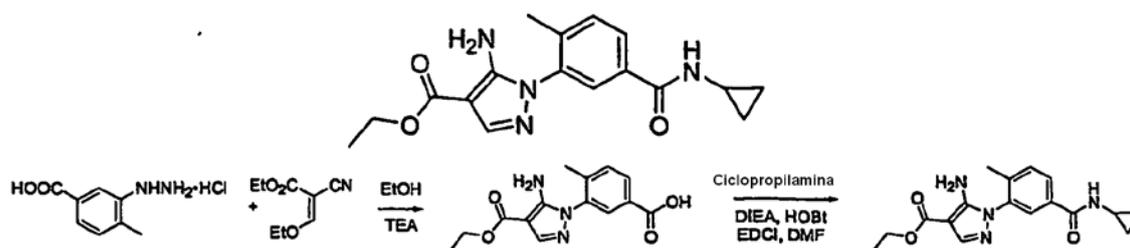
20 Se calentó una solución de 2-(3-clorobenzoil)-3-fenilaminoacrilonitrilo (63 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq), clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metilbenzoico (72 mg, 0,22 mmol, 1 eq), y trietilamina (31 μL , 0,22 mmol, 1,0 eq) en 10 mL de etanol a 65°C durante 20 h. Después de enfriar, se concentró la mezcla y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice empacada y se eluyó con hexanos/acetato de etilo en proporción 7/3 para remover los subproductos seguido por acetato de etilo/hexanos en proporción 3/2 para eluir el compuesto del título (15 mg, 32%) como un sólido de color marrón. t_{R} por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,13.min; MS m/z 352.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

D. 3-[5-Amino-4-(3-metoxibenzoil)-pirazol-1-il]-4,N-dimetilbenzamida

25 A una solución agitada del ácido 3-[5-Amino-4-(3-metoxibenzoil)-pirazol-1-il]-4-metilbenzoico C (50 mg, 0,14 mmol, 1,0 eq) en 10 mL de DMF se le añadió EDCI (41 mg, 0,21 mmol, 1,5 eq), HOBt (29 mg, 1,5 mmol, 2,0 eq), y diisopropiletilamina (55 mg, 0,43 mmol, 3,0 eq) y se agitó la solución durante 15 minutos a temperatura ambiente cuando se añadió clorhidrato de metilamina (13 mg, 0,19 mmol, 1,5 eq) y se agitó la reacción durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con EtOAc (300 mL) y se lavó con agua (2 x 25 mL) y salmuera (25 mL), se secó (Na_2SO_4) y concentró. Se purificó el producto por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice para proveer el producto (15 mg, 32%) como un sólido de color marrón: t_{R} por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,97 min; MS m/z 365.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 48

Preparación del éster etílico del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoyl-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



A. Éster etílico del ácido 5-Amino-1-(5-carboxi-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

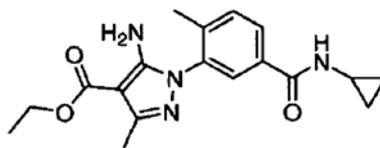
5 A una solución agitada de clorhidrato el ácido 3-hidrazino-4-metilbenzoico (Ejemplo 3A, 478 mg, 2,36 mmol, 1,0 eq) en 20 mL de etanol se le añadieron etil(etoximetil)cianoacrilato (399 mg, 2,36 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (329 μ L, 2,36 mmol, 1,0 eq) y se calentó la mezcla a 65 °C durante 5 h. Después de permanecer a temperatura ambiente durante la noche, se adicionó más clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metilbenzoico (159 mg, 0,78 mmol, 0,3 eq) y trietilamina (110 μ L, 0,78 mmol, 0,3 eq) y se calentó durante 2,5. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y concentró. Se purificó el residuo crudo por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución por gradiente de hexanos/EtOAc en proporción 7/3 a 1/1 para eluir los subproductos seguido por EtOAc y EtOAc/MeOH en proporción 9/1 para eluir el producto) para proveer el producto como un sólido de color marrón (464 mg, 68%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 95 de 4 minutos) 1,87 min; MS m/z 290.1 1 [M+H]⁺; RMN ¹H (CD₃OD) δ 8.08 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.35 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), ppm; RMN ¹³C (CD₃OD), δ 166.5, 163.8, 150.4, 141.7, 139.9, 135.3, 130.8, 129.5, 128.6, 93.8, 58.8, 15.8, 12.9 ppm.

15 B. Éster etílico del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

20 A una solución del éster etílico del ácido 5-amino-1-(5-carboxi-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (47 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq), EDCI (62 mg, 0,32 mmol, 2,0 eq), HOBt (44 mg, 0,32 mmol, 2,0 eq), y diisopropil etil amina (119 μ L, 0,32 mmol, 2,0 eq) en DMF (5 mL) que había sido agitada a RT durante 15 min se le añadió ciclopropilamina (23 μ L, 0,32 mmol, 2,0 eq). Después de agitar durante la noche, se diluyó la solución con EtOAc y agua y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y concentró. Se purificó el residuo crudo por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice, se eluyó con EtOAc/hexanos en proporción 8/2 para proveer el producto como un aceite incoloro (42 mg, 79%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 95 de 4 minutos) 1,84 min; MS m/z 329.09 [M+H]⁺; RMN ¹H (CD₃OD), δ 7.96 (s, 1 H, NH), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.83 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.78 (dd, J = 12.3, 7.0 Hz, 2 H), 0.63 (dd, J = 7.0, 4.5 Hz, 2 H) ppm; RMN ¹³C (CD₃OD), δ 170.1, 165.8, 152.3, 142.1, 141.8, 137.2, 134.6, 132.8, 130.0, 128.2, 128.1, 95.8, 60.8, 24.1, 17.6, 14.9, 6.6 ppm.

Ejemplo de referencia 49

Preparación del éster etílico del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



30 A. Éster etílico del ácido 5-Amino-1-(5-carboxi-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

35 A una solución agitada de clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metilbenzoico (Ejemplo 3A, 353 mg, 1,74 mmol, 1,0 eq) en 15 mL de etanol se le añadieron éster etílico del ácido 2-ciano-3-etoxi-but-2-enoico (preparado como lo describen Xia et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 4372) (319 mg, 1,746 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (242 μ L, 1,74 mmol), 1,0 eq) y se calentó la mezcla a 65 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y concentró. Se purificó el residuo crudo por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (cargada con CH₂Cl₂, y empacada y se eluyó con gradiente de hexanos/EtOAc en proporción 6/4 para eluir los subproductos seguido por EtOAc/hexanos en proporción 8/2 y EtOAc/MeOH en proporción 8/2 para eluir el producto) para proveer el producto como un sólido de color marrón (464 mg, 68%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 95 de 4 minutos) 1,97 min; MS m/z 304.1 [M+H]⁺.

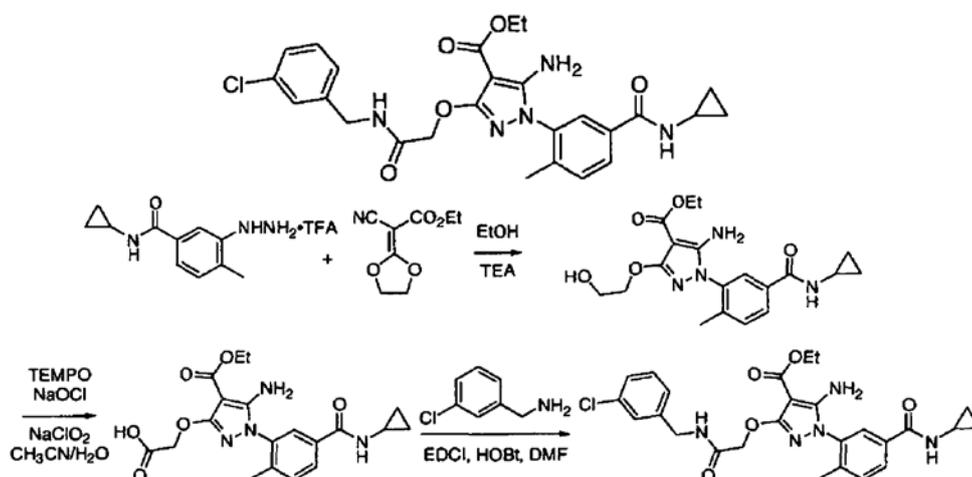
B. Éster etílico del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

40 A una solución de éster etílico del ácido 5-amino-1-(5-carboxi-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg,

0,49 mmol, 1,0 eq), EDCI (190 mg, 0,98 mmol, 2,0 eq), HOBt (134 mg, 0,98 mmol, 2,0 eq), y diisopropil etil amina (362 μ L, 0,98 mmol, 2,0 eq) en DMF (5 mL) que había sido agitada a RT durante 15 min se le añadió ciclopropilamina (68 μ L, 0,98 mmol, 2,0 eq). Después de agitar durante la noche, se diluyó la solución con EtOAc y agua y se lavó la capa orgánica con agua (2x) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y concentró. Se purificó el residuo crudo por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución por gradiente, EtOAc/hexanos en proporción 3/2 luego 100% de EtOAc) para proveer el producto como un sólido de color blanco (29 mg, 17%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 95 de 4 minutos) 1,97 min; MS m/z 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (CD_3OD), δ 7.87 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.79 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 0.62 (s, 2 H) ppm; RMN ^{13}C (CD_3OD), δ 168.1, 164.4, 151.3, 149.8, 140.1, 135.2, 132.6, 130.7, 127.9, 126.3, 92.0, 58.6, 22.1, 15.7, 12.9, 12.6, 4.6 ppm.

Ejemplo de referencia 50

Preparación del éster etílico del ácido 5-Amino-3-[(3-cloro-bencilcarbamoyl)-metoxi]-1-(5-ciclopropilcarbamoyl-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



15 A. Éster etílico del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoyl-2-metil-fenil)-3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico

Se calentó una solución agitada de éster etílico del ácido ciano-[1,3]dioxolan-2-iliden-acético (preparado como lo describen Neidlein y Kikelj, *Synthesis*, 1988, 981, 266 mg, 1,45 mmol, 1,0 eq), trifluoroacetato de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (Ejemplo 6C, 463 mg, 1,45 mmol, 1,0 eq), y trietilamina (405 μ L, 2,9 mmol, 2,0 eq) en 20 mL de etanol a 65 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (se eluyó con hexanos/EtOAc en proporción 1/1 seguido por 100% de EtOAc) para proveer el compuesto deseado como un sólido de color canela (350 mg, 62%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 95 de 4 minutos) 1,59 min; MS m/z 389.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (CD_3OD), δ 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.29 (dd, J = 14.9, 6.9 Hz, 2 H), 4.19 (d, J = 4.3 Hz, 2 H), 3.84 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.35 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.81 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 0.63 (s, 2 H) ppm.

B. Éster etílico del ácido 5-Amino-3-carboximetoxi-1-(5-ciclopropilcarbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

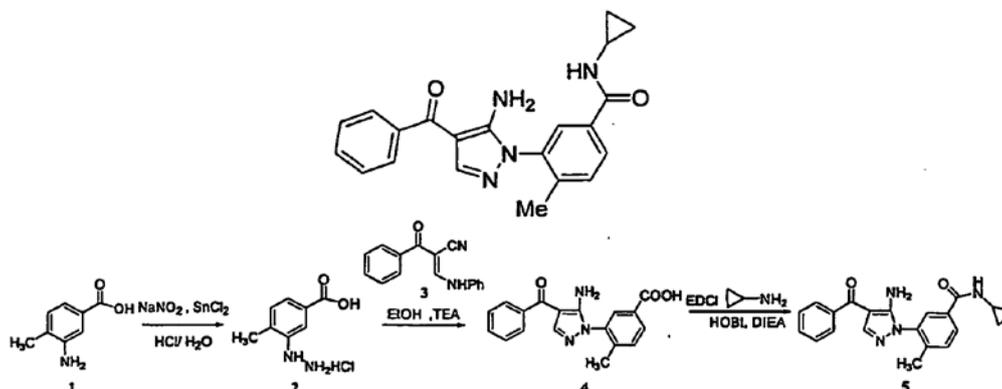
A una solución agitada de alcohol 50A (48 mg, 0,12 mmol, 1,0 eq) en 5 mL de acetonitrilo se le añadió 2,2',6,6'-tetrametilpiperidiniloxilo (TEMPO) (catalítico) y se calentó la solución a 35 °C. Luego, se añadieron simultáneamente gota a gota una solución de clorito de sodio (17 mg, 0,24 mmol, 2,0 eq) en 2 mL de agua (2 mL) y una solución acuosa de hipoclorito de sodio diluida al 2% (1 mL) y se continuó el calentamiento durante 24 horas. Se desarrolló un color anaranjado brillante. Se enfrió la reacción a RT y se diluyó con agua, luego se detuvo la reacción con Na_2SO_3 1 M y se agitó durante 30 minutos. Se lavó la mezcla con EtOAc, luego se ajustó el pH de la capa acuosa de pH = 8 a pH = 2 con HCl 3 M, y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secaron y concentraron los extractos con CH_2Cl_2 para obtener el producto como un sólido de color amarillo. t_R por HPLC (gradiente 10 - 95 de 4 minutos) 1,70 min; MS m/z 403.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (CD_3OD), δ 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.78 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 0.62 (s, 2 H) ppm; RMN ^{13}C (CD_3OD) δ 171.1, 170.2, 168.4, 163.6, 159.7, 151.3, 140.5, 135.2, 132.5, 130.7, 127.6, 126.2, 80.9, 59.6, 58.7, 22.1, 15.8, 12.5, 4.6 ppm.

40 C. Éster etílico del ácido 5-Amino-3-[(3-cloro-bencilcarbamoyl)-metoxi]-1-(5-ciclopropilcarbamoyl-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

5 A una solución agitada del ácido 50B (28 mg, 0,7 mmol, 1,0 eq), EDCI (32 mg, 0,17 mmol, 2,4 eq), HOBt (22 mg, 0,16 mmol, 2,4 mmol) en 3,0 mL de DMF a temperatura ambiente se le añadió 3-clorobencilamina (18 μ L, 0,07 mmol, 1,0 eq) y se agitó la mezcla durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua (x2) y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y concentró. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice, se eluyó con EtOAc/hexanos en proporción 9/1 para proveer el producto como un aceite claro (16 mg, 44%).
 10 t_R por HPLC (gradiente 10 - 95 de 4 minutos) 2,34 min; MS m/z 525.99 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (CD_3OD) δ 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.25 (m, 3 H), 4.73, (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.80 (dd, J = 12.3, 6.7 Hz, 2 H), 0.62 (d, J = 2.2 Hz, 2 H) ppm; RMN ^{13}C (CD_3OD) δ 168.9, 168.3, 163.4, 159.6, 151.1, 140.3, 140.1, 135.2, 133.6, 132.6, 130.8, 129.1, 127.7, 126.6, 126.4, 125.0, 66.3, 58.8, 41.1, 22.1, 15.9, 12.9, 4.6 ppm.

Ejemplo 51

Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida



A. Clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metilbenzoico

15 Se enfrió una solución del ácido 3-amino-4-metil benzoico 1 (100 g, 0,66 mol, 1,0 equiv) en agua (1.78 L) a 0 - 5 °C usando hielo-agua. Se añadieron HCl concentrado (1,78 L) y nitrito de sodio (68,5 g, 0,99 mol, 1,5 equiv) en forma secuencial a 0 - 5 °C. La mezcla de reacción fue agitada a 0 - 5 °C durante 1 hora. Se añadió cloruro estanoso dihidratado (336 g, 1,488 mol, 2,25 equiv) en HCl concentrado (540 ml) a 0 - 5 °C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Se filtró y lavó el sólido formado durante el transcurso de la reacción con agua (3 x 500 ml). Se secó al vacío a 25 - 30 °C durante 15 horas para producir el producto, luego el material crudo (110 g) se disolvió en etanol (1 L) y agitó a 70 °C durante 1 hora. El material se filtra en caliente y se lava con etanol (50 ml) y se seca al aire para producir la hidracina pura 2 (60 g, 45%) como un sólido de color blancuzco.

B. 3-(5-Amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-methylbenzoic acid

25 A una solución agitada de hidracina 2 (59 g, 0,29 mol, 1,0 equiv) en etanol (4,5 L) se le añadió 3 (65 g, 0,262 mol, 0,9 equiv, preparación: Grothasu, Davis, J. Am. Chem. Soc., 58, 1334 (1936)) y trietilamina (29 g, 0,29 mol, 1,0 equiv). Se calentó la mezcla a 65 °C. A 65 °C la mezcla de reacción se volvió homogénea y se la agitó a 65 °C durante 4 horas. El producto se precipitó durante la reacción. Se filtraron los sólidos en caliente y se los secó para producir el ácido 4 (45 g, 53 %) como un sólido cristalino de color blancuzco. t_R por HPLC (columna C18 de 5 micras de 4,6 mm x 250 mm, Waters X-Terra, 1,0 mL/min, fase móvil: 0,1% de TEA en H_2O /acetonitrilo en proporción 40/60, elución a los 30 min) 2,12 min, 96,6% de pureza; RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) es consistente con el Ejemplo 3.

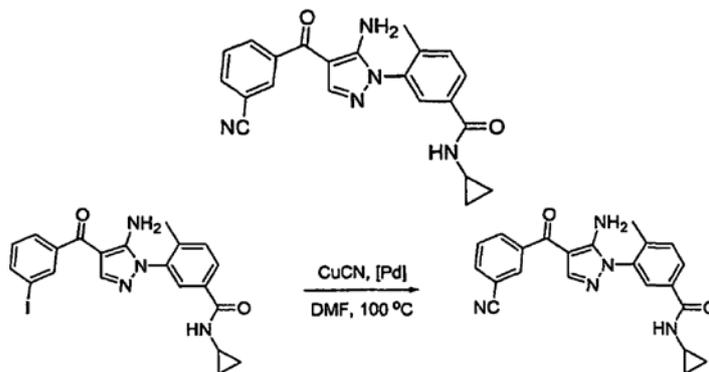
C. 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

35 A una solución agitada de ácido 4 (46 g, 0,143 mol, 1,0 equiv) en DMF (1.9 L) se le añadió EDCI (57,5 g, 0,299 mol, 2,09 equiv), HOBt (41,4 g, 0,306, 2,14 equiv) y diisopropiletilamina (76,6 g, 0,59 mol, 4,15 equiv) y se agitó la solución durante 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se la enfrió a 15 - 20 °C y se añadió ciclopropilamina (20,6 g, 0,36 mol, 2,51 equiv) y agitó a temperatura ambiente. Se monitoreó la reacción por medio de TLC. Después de 14 horas, ya que la reacción no estaba completa y se añadió ciclopropilamina adicional (9,36 g, 0,16 mol, 1,14 equiv) y se continuó la agitación durante dos horas. Se removió el DMF a presión reducida a 50 - 55 °C. Al residuo se le añadieron EtOAc (1 L) y agua (500 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se extrajo la mezcla y se recogió la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 250 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con bicarbonato de sodio (2 x 500 ml) y salmuera (2 x 500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y concentró. Al residuo se le añadió EtOAc/diclorometano/hexano (50 ml/50 ml/50 ml), se agitó la mezcla durante 10 minutos, y se filtró para obtener el producto (34,1 g, 65,7 %) como un sólido cristalino de color blancuzco. t_R por HPLC (columna

C18 de 5 micras de 4,6 mm x 250 mm, Waters X-Terra, 1,0 mL/min, fase móvil: 0,1% de TEA en H₂O/acetonitrilo en proporción 50/50, elución a los 30 min) 5,53 min, 99,3% de pureza; MS m/z 360 [M]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) es consistente con el Ejemplo 4.

Ejemplo 52

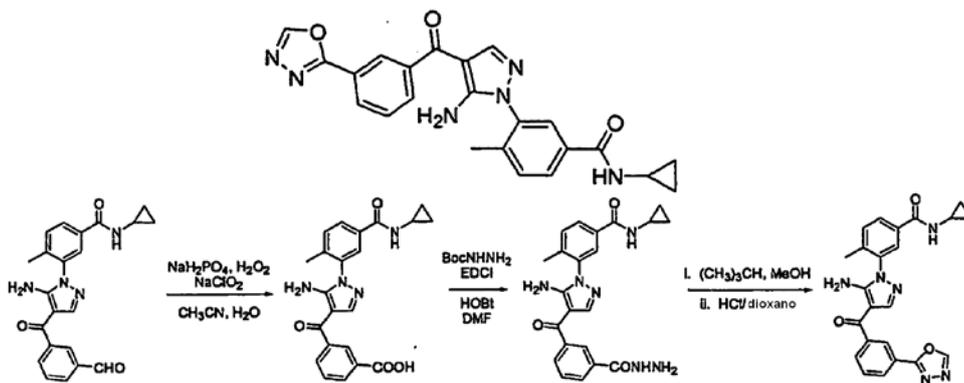
- 5 Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida



- 10 A una solución de 3-[5-amino-4-(3-iodobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (110 mg, 0,23 mmol) en DMF (5mL) se le añadió CuCN (40 mg, 0,45 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (catalítico) y se calentó la mezcla a 100°C durante la noche bajo atmósfera de N₂. Se removió el solvente y se suspendió el residuo en EtOAc, y se filtraron los sólidos. Se lavó el filtrado con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y concentró. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc). Se obtuvo el producto como un sólido de color beige (30 mg, 34%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,02 min; MS m/z 386.13 [M+H]⁺.

Ejemplo 53

- Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-[1,3,4]ozadiazol-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida



15

- A. Ácido 3-[5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoyl-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-benzoico

- 20 A una solución agitada de 3-[5-amino-4-(3-formilbenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (900 mg) en CH₃CN (25 mL) se le añadieron NaH₂PO₄ (55 mg en 2 mL de agua) y H₂O₂ (1,3 g, solución al 30% en agua) seguido por la adición gota a gota de una solución acuosa de NaClO₂ (365 mg) a 10°C. Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 4 h antes de añadir Na₂SO₃. Se removió el solvente y se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó la capa orgánica con agua y salmuera y concentró. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con EtOAc seguido por EtOAc:AcOH = 100:1), para obtener el compuesto intermedio deseado como una espuma de color beige (345 mg, 37%).

- B. 3-[5-Amino-4-(3-hidracinocarbonilbenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

- 25 Se disolvieron el compuesto 53A (50 mg, 0,12 mmol), t-butil carbazato (33 mg, 0,24 mmol), EDCI (46 mg, 0,24 mmol) y HOBt (37 mg, 0,24 mmol) en DMF (5 mL, seco) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se removió el solvente, se disolvió el residuo en EtOAc y se lavaron los compuestos orgánicos con agua, solución

acuosa de K_2CO_3 , salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Luego se añadió TFA/DCE (5 mL, 1:1) y agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se removió el solvente y se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con solución acuosa de K_2CO_3 y se secó sobre Na_2SO_4 . Se removió el solvente para obtener compuesto B como un sólido de color beige (45 mg, 88%).

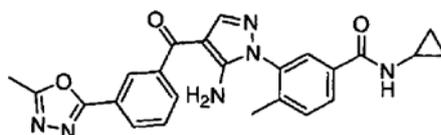
5 C. 3-[5-Amino-4-(3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

Se añadió trimetil ortoformato (2 mL) a la solución del compuesto 53B en MeOH (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se removió el solvente, se disolvió el residuo sólido en 1,4-dioxano, y se añadieron cinco gotas de una solución 4 M de HCl en dioxano y se calentó la mezcla en el microondas a 120°C durante 30 min. Se removió el solvente, se disolvió el residuo en EtOAc, y se lavaron los compuestos orgánicos con agua, salmuera y se purificó el producto crudo por medio de TLC preparativa (EtOAc : MeOH = 95 : 5) para obtener el producto como un sólido de color beige (25 mg, 63%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,81 min; MS m/z 429.13 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54

Preparación de 3-(5-Amino-4-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzoil]-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

15

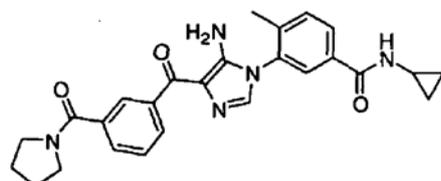


Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 53 excepto porque se utilizó trimetilortoacetato en lugar de trimetil ortoformato. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,84 min; MS m/z 443.15 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 55

Preparación de 3-(5-Amino-4-[3-(pirrolidin-1-carbonil)-benzoil]-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

20

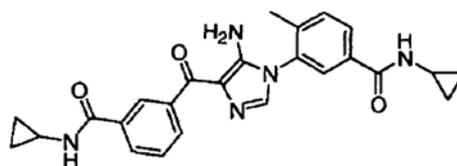


Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 21 excepto porque se utilizó pirrolidina en lugar de isopropilamina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,93 min; MS m/z 458.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 56

Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-ciclopropilcarbamoyl-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

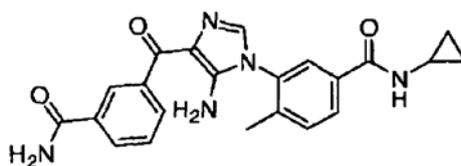
25



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 21 excepto porque se utilizó ciclopropilamina en lugar de isopropilamina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,74 min; MS m/z 444.14 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 57

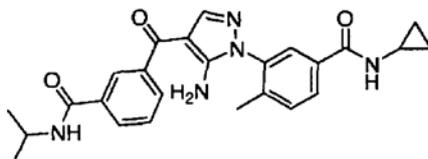
Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-carbamoyl-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 21 excepto porque se utilizó amoníaco en lugar de isopropilamina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,51 min; MS m/z 404.2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 58

- 5 Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-isopropilcarbamoylbenzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida



- 10 Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 21B excepto porque se utilizó ácido 3-[5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-benzoico en lugar de ácido 3-[5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoyl-2-metil-fenil)-1H-imidazol-4-carbonil]-benzoico. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,89 min; MS m/z 446.2 [M+H]⁺.

Ejemplos de referencia 59 - 69

Los siguientes Ejemplos fueron preparados con un procedimiento similar al del Ejemplo 58 excepto porque se utilizó la amina apropiada en lugar de isopropilamina.

Tabla 1.

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t _R (min)	MS m/z [M + H] ⁺
59		3-[5-Amino-4-(4- metilcarbamoil- benzoiil)-pirazol-1-il]-N- ciclopropil- 4-metil- benzamida	1,03	418,2
60		3-[5-Amino-4-(4- ciclopropil carbamoil - benzoiil)-pirazol-1-il]-N- ciclopropil-4-metil- benzamida	1,77	444,26
61		3-[5-Amino-4-(3-carbamoyil- benzoiil)-pirazol-1-il]-N- ciclopropil- 4-metil- benzamida	1,64	404,16
62		3-{5-Amino-4-[3-(piperazine- 1- carbonil)-benzoiil]-pirazol- 1-il}-N- ciclopropil-4-metil- benzamida	2,27	473,21
63		3-[5-Amino-4-(3- dimetilcarbamoyil- benzoiil)-pirazol-1-il]-N- ciclopropil- 4-metil- benzamida	1,71	432,21
64		3-[5-Amino- 4-[3-(ciclopropilmetil- carbamoyil)-benzoiil]-pirazol- 1-il]-N- ciclopropil-4-metil- benzamida	1,9	458,25
65		3-[5-Amino-4-(3- etilcarbamoyil- benzoiil)-pirazol-1-il]-N- ciclopropil- 4-metil- benzamida	1,77	432,18

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t _R (min)	MS m/z [M + H] ⁺
66		3-[5-Amino-4-(3- metilcarbamoi- benzoi)-pirazol-1-il]-N- ciclopropil- 4-metil- benzamida	1,69	418,17
67		3-[5-Amino-4-(3- ciclopentil carbamoi -benzoi)-pirazol-1-il]-N- ciclopropil-4-metil- benzamida	2,0	472,23
68		3-[5-Amino-4-(3- isopropil carbamoi - benzoi)-pirazol-1-il]-N- ciclopropil-4-metil- benzamida	1,89	446,2
69		3-[5-Amino-4-(3- ciclopropilcarbamoi -benzoi)- pirazol-1-il]-N- ciclopropil-4-metil- benzamida	1,82	444,15

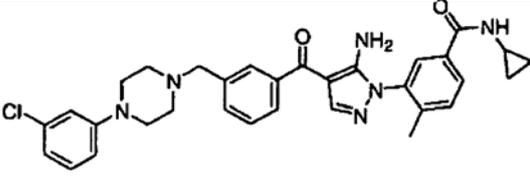
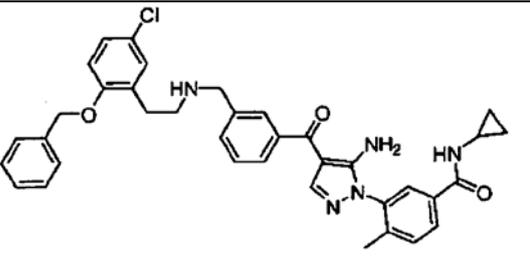
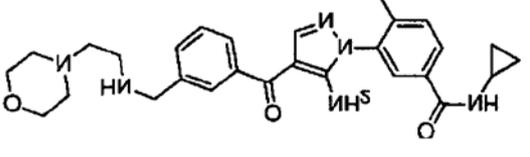
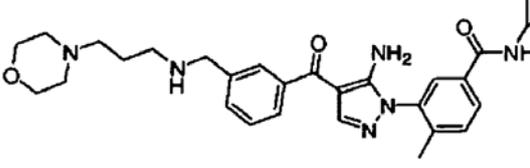
Ejemplos de referencia 70 - 75

- 5 Los siguientes Ejemplos se prepararon con un procedimiento similar al del Ejemplo 11 excepto porque se utilizó la amina apropiada en lugar de 1-metilpiperazina.

Tabla 2.

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t _R (min)	MS m/z [M + H] ⁺
70		3-(5-Amino-4-{3-[(3-cloro- benzilamino)-metil]-benzoi}- pirazol-1- il)-N-ciclopropil-4- metil-benzamida	1,74	514,17
71		3-[5-Amino-4-(3-{[2-(3-cloro- fenil)-etilamino]-metil}-benzoi)- pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4- metil- benzamida	1,74	528,2

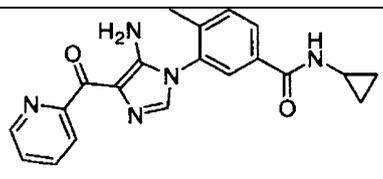
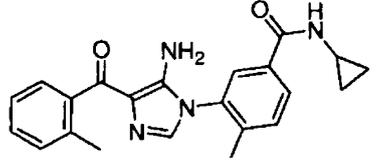
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t _R (min)	MS m/z [M + H] ⁺
72		3-(5-Amino-4-{3-[4-(3-clorofenil)-piperazin-1-ilmetil]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1,82	569,23
73		3-[5-Amino-4-(3-{[2-(2-benziloxi-5-cloro-fenil)-etilamino]-metil}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2,11	634,2
74		3-(5-Amino-4-{3-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1,03	503,22
75		3-(5-Amino-4-{3-[(3-morfolin-4-il-propilamino)-metil]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1,02	517,25

Ejemplos 76 - 93

5 Los siguientes Ejemplos se prepararon con un procedimiento similar al del Ejemplo 17 excepto porque se utilizó el reactivo de Grignard apropiado en lugar de bromuro de fenilmagnesio.

Tabla 3.

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t _R (min)	MS m/z [M + H] ⁺
76 Ref.		3-[5-Amino-4-(piridina-2-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1,56	362,23
77		3-[5-Amino-4-(2-metil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1,95	375,1

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t_R (min)	MS m/z [M + H] ⁺
78 Ref.		3-[5-Amino-4-(3,4- difluoro- benzoyl)-imidazol-1-il]-N- ciclopropil-4-metil- benzamida	2,53	397,17
79 Ref.		3-[5-Amino-4-(3-fluoro- benzoyl)-imidazol-1-il]-N- ciclopropil-4- metil- benzamida	2,23	379,2
80 Ref.		3-[5-Amino-4-(3,4- dicloro- benzoyl)-imidazol-1-il]-N- ciclopropil-4-metil- benzamida	2,95	429,1
81		3-[5-Amino-4-(3-metoxi- benzoyl)-imidazol-1-il]-N- ciclopropil-4-metil- benzamida	2,22	391,19
82 Ref.		3-[5-Amino-4-(4-fluoro- benzoyl)-imidazol-1-il]-N- ciclopropil-4- metil- benzamida	2,29	379,1
83 Ref.		3-[5-Amino-4-(3,5- dicloro- benzoyl)-imidazol-1-il]-N- ciclopropil-4-metil- benzamida	3,07	429,13
84		3-[5-Amino-4-(4-metoxi- benzoyl)-imidazol-1-il]-N- ciclopropil-4-metil- benzamida	2,12	391,11

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t _R (min)	MS m/z [M + H] ⁺
85 Ref.		éster tert-butilico del ácido 3-[5-Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil 1-2- metil-fenil)-1 H- imidazol-4- carbonil]-benzoico	2,53	461,05
86 Ref.		3-[5-Amino-4-(3,5- difluoro- benzoil)-imidazol-1-il]-N- ciclopropil-4-metil- benzamida	2,58	397,18
87 Ref.		3-[5-Amino-4-(benzo[1,3] dioxole-5- carbonil)-imidazol-1- il]-N-ciclopropil-4- metil- benzamida	2,12	405,11
88		3-[5-Amino-4-(4-cloro- benzoil)- imidazol-1-il]-N- ciclopropil-4- metil- benzamida	2,54	395,15
89 Ref.		3-[5-Amino-4-(3,4- dimetoxi- benzoil)-imidazol-1-il]-N- ciclopropil-4-metil- benzamida	1,95	420,1
90		3-[5-Amino-4-(3- benziloxi- benzoil)-imidazol-1-il]-N- ciclopropil-4-metil- benzamida	2,51	467
91 Ref.		3-[5-Amino-4-(4-fluoro-3- metil- benzoil)-imidazol- 1-il]-N- ciclopropil-4- metilbenzamida	2,25	393
92 Ref.		éster tert-butilico del ácido {3-[5- Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil 1-2- metil-fenil)-1H- imidazol-4- carbonil]-fenoil}-acético	2,23	491

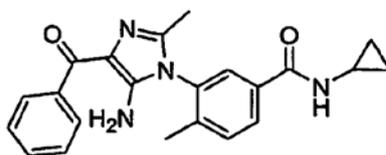
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t _R (min)	MS m/z [M + H] ⁺
93		3-[5-Amino-4-(3-cloro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2,54	395,17

Ejemplo 94

Preparación de 3-(5-Amino-4-benzoil-2-metil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

5

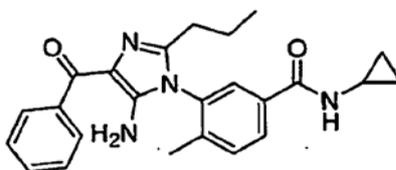


Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 17 excepto porque se utilizó trietilortoacetato en lugar de trietilortoformato. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,56 min; MS m/z 375 [M+H]⁺.

Ejemplo 95

Preparación de 3-(5-Amino-4-benzoil-2-propil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

10

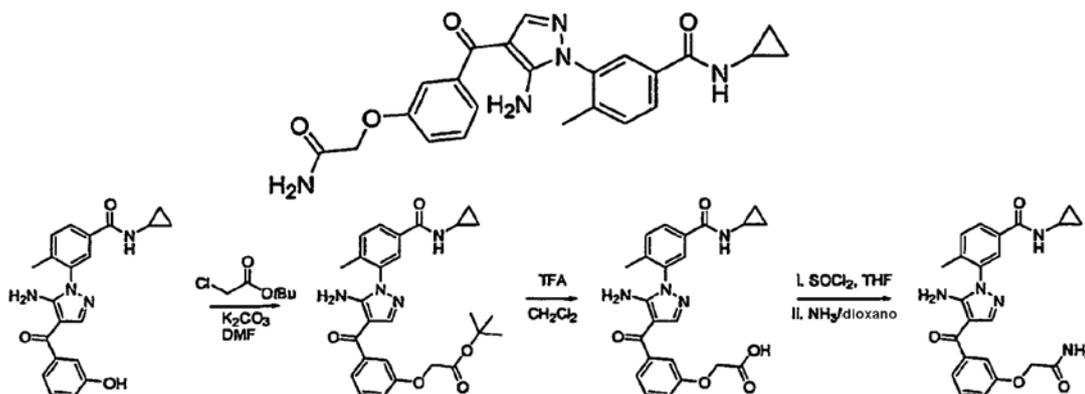


Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 17 excepto porque se utilizó trietilortobutirato en lugar de trietilortoformato. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,14 min; MS m/z 403 [M+H]⁺.

Ejemplo 96

Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-carbamoilmetoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

15



A. Ácido {3-[5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-fenoxi}-acético

5 A una solución agitada de 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (400 mg, 1,06 mmol) y t-butil cloroacetato (319 mg, 2,12mmol) en DMF (20 mL) se le añadió K_2CO_3 (292 mg, 2,12 mmol) y se calentó la mezcla a 100°C durante la noche. Se removió el solvente, y se suspendió el residuo en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y concentró. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano = 3:1) para obtener el producto como un aceite de color amarillo claro (140 mg, 27%).

B. Ácido {3-[5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-fenoxi}-acético

10 El aceite (180 mg, 0,37 mmol) de la última etapa se disolvió en DCM (5 mL), se añadió TFA (5 mL) y agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se removieron los compuestos orgánicos volátiles, se añadió tolueno y luego se removió al vacío para obtener el producto como un sólido de color blanco (140 mg, 88%).

C. 3-[5-Amino-4-(3-carbamoilmetoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

15 A una solución del compuesto intermedio obtenido en la etapa anterior en THF (5 mL) se le añadió $SOCl_2$ (1 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se removieron los compuestos volátiles, luego se añadió NH_3 (solución de dioxano 0,5 M) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se removió el solvente, y se purificó el residuo por medio de TLC preparativa (EtOAc:MeOH:Et₃N = 100:10:1) y luego por medio de HPLC preparativa para obtener el producto como un sólido de color beige (4,2 mg, 10%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,78 min; MS m/z 434.14 $[M+H]^+$.

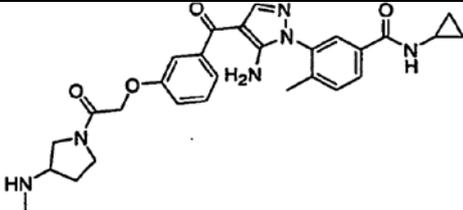
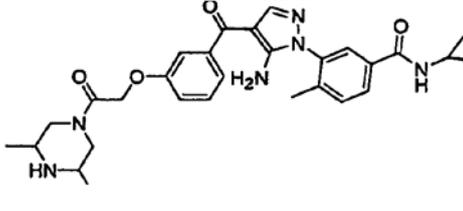
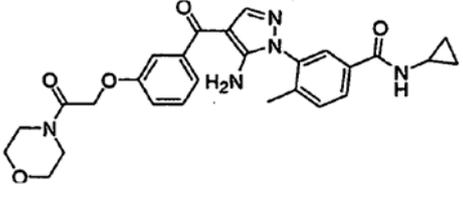
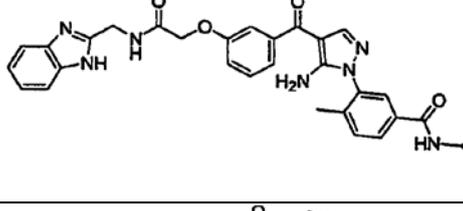
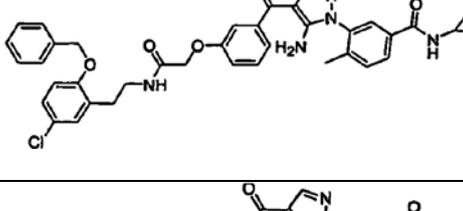
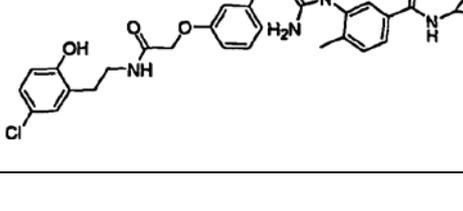
Ejemplos de referencia 97 - 105

20 Los siguientes Ejemplos se prepararon con un procedimiento similar al del Ejemplo 96 excepto porque se utilizó la amina apropiada en lugar de amoníaco.

Tabla 4

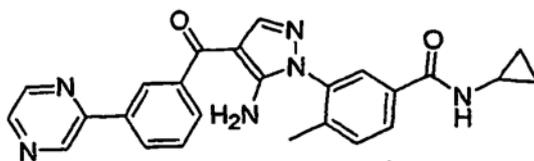
Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t_R (min)	MS m/z $[M + H]^+$
97		3-(5-Amino-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo- etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1,56	517,22
98		3-(5-Amino-4-[3-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1,48	503,21
99		3-(5-Amino-4-{3-[2-(3-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo- etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1,63	503,2

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t _R (min)	MS m/z [M + H] ⁺
100		3-(5-Amino-4-{3-[2-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-2-oxo- etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1,51	517,22
101		3-(5-Amino-4-{3-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-oxo- etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1,62	531,26
102		3-{5-Amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1,92	504,2
103		3-[5-Amino-4-(3-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-metoxi)-benzoil]-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1,54	564,21
104		3-[5-Amino-4-(3-[[2-(2-benziloxi-5-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-metoxi]-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	3,2	678,26
105		3-[5-Amino-4-(3-[[2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)etilcarbamoil]-metoxi]-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2,49	588,19

Ejemplo 106

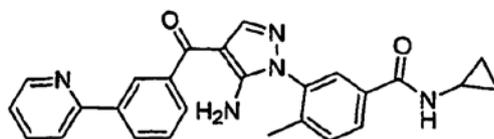
Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-pirazin-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida



5 A una solución agitada de 3-[5-amino-4-(3-iodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (130 mg, 0,27 mmol) y 2-tributilestanilpirazina (119 mg, 0,32 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (catalítico) y se calentó la mezcla en microondas a 160°C durante 15 min. Se removió el solvente y se disolvió el residuo en EtOAc. Se lavaron los compuestos orgánicos con agua, salmuera y concentraron. Se purificó el material crudo por medio de HPLC preparativa para obtener el producto deseado como un sólido de color beige (6,2 mg, 5%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,12 min; MS m/z 439.19 [M+H]⁺.

Ejemplo 107

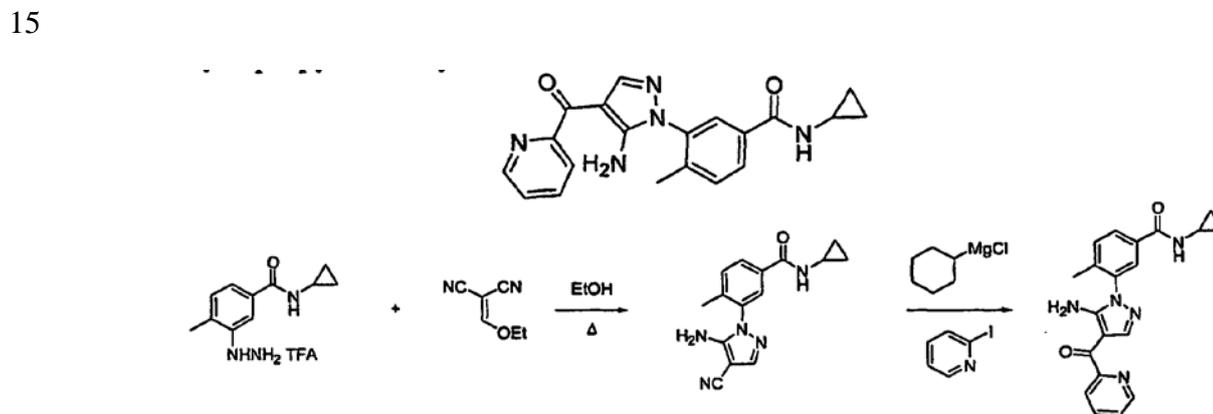
Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-piridin-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida



10 Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 106 excepto porque se utilizó 2-tributilestanilpiridina en lugar de 2-tributilestanilpirazina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,94 min; MS m/z 438.26 [M+H]⁺.

Ejemplo 108

Preparación de 3-[5-Amino-4-(piridin-2-carbonil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



A. 3-(5-Amino-4-ciano-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

20 Se añadió DIPEA (3,4 g, 26,5 mmol) a la solución de trifluoroacetato de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (8,45 g, 26,5 mmol) y 2-etoximetilén malononitrilo (3,2 g, 26,5 mmol) en EtOH (100 mL) y se agitó a 65°C durante 3 h. Se removió el solvente, se suspendió el residuo en EtOAc (~ 100 mL), y se añadió agua a esta suspensión. Se filtró el producto sólido. Se lavó el filtrado con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con EtOAc. Se obtuvo el producto, resultado de la combinación de filtración y cromatografía, como un sólido de color beige (7,1 g, 96%).

B. 3-[5-Amino-4-(piridin-2-carbonil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

25 Se añadió gota a gota cloruro de ciclohexilmagnesio (5 mL, 2,0 M en Et₂O) a la solución de 2-iodopiridina (1,03 g, 5 mmol) en THF (15 mL) a -20 °C. Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 20 min antes de añadir 3-(5-Amino-4-ciano-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (140 mg, 0,5 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se detuvo la reacción por medio de la adición de solución acuosa de K₂CO₃, luego se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavaron las capas orgánicas con agua y salmuera. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con EtOAc proporcionó el producto como un sólido de color blanco (60 mg, 33%).

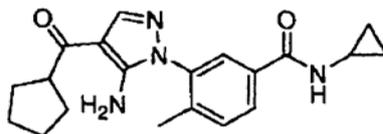
30

t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,09 min; MS m/z 362.20 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 108

Preparación de 3-(5-Amino-4-ciclopentanecarbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

5



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 17B excepto porque se utilizó 3-[5-amino-4-(3-ciano-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida en lugar de 3-(5-amino-4-ciano-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida y bromuro de ciclopentilmagnesio en lugar de bromuro de fenil magnesio. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,54 min; MS m/z 353.19 [M+H]⁺.

10 Ejemplos 110 - 126

Los siguientes Ejemplos se prepararon con un procedimiento similar al del Ejemplo 109 excepto porque se utilizó el reactivo de Grignard apropiado en lugar de bromuro de ciclopentilmagnesio.

Tabla 5.

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t_R (min)	MS m/z [M + H] ⁺
110 Ref.		3-[5-Amino-4-(benzo [1,3]dioxole-5-carbonil)-pirazol-1- il]-N-ciclopropil-4- metil-benzamida	2,67	405,16
111 Ref.		3-(5-Amino-4-(2- fluoro- benzoil)-pirazol-1- il)-N-ciclopropil-4- metil-benzamida	2,05	379,13
112		3-[5-Amino-4-(3- etoxi- benzoil)-pirazol-1- il]-N-ciclopropil-4- metil-benzamida	2,58	405,17
113		3-[5-Am ino-4-(3- metoxi- benzoil)-pirazol-1- il]-N-ciclopropil-4- metil-benzamida	2,37	391,17

15

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t _R (min)	MS m/z [M + H] ⁺
114		3-[5-Amino-4-(3- ciclopropoxi- benzoyl)-pirazol-1- il]-N-ciclopropil-4- metil-benzamida	2,68	417,2
115		3-[5-Amino-4-(4- metoxi- benzoyl)- pirazol-1- il]-N-ciclopropil-4- metil- benzamida	2,24	391,19
116 Ref.		3-[5-Amino-4-(3,4- dimetoxi- benzoyl)-pirazol-1- il]-N-ciclopropil-4- metil-benzamida	2,11	421,17
117		3-[5-Amino-4-(4- metilsulfanil- benzoyl)-pirazol-1- il]-N-ciclopropil-4- metil-benzamida	2,59	407,14
118		3-[5-Amino-4-(3- metilsulfanil- benzoyl)-pirazol-1- il]-N-ciclopropil-4- metil-benzamida	2,61	407,15
119 Ref.		3-[5-Amino-4-(4- fluoro- benzoyl)- pirazol-1- il]-N-ciclopropil-4- metil- benzamida	2,18	379,23
120 Ref.		3-[5-Amino-4-(3- fluoro- benzoyl)- pirazol-1- il]-N-ciclopropil-4- metil- benzamida	2,18	379,15
121 Ref.		3-[5-Amino-4-(3,4- difluoro- benzoyl)-pirazol-1- il]-N-ciclopropil-4- metil-benzamida	2,25	3,97,16

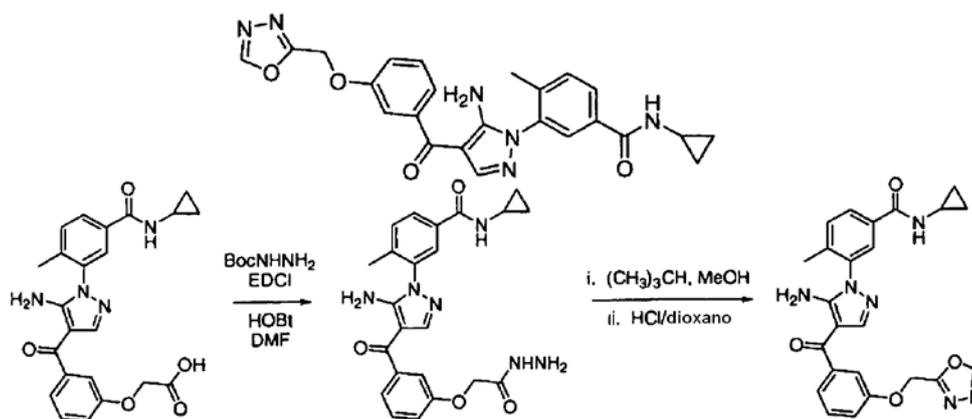
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t_R (min)	MS m/z $[M + H]^+$
122 Ref.		3-[5-Amino-4-(3,5- difluoro- benzoyl)-pirazol-1- il]-N-ciclopropil-4- metil-benzamida	2,28	397,17
123 Ref.		3-[5-Amino-4-(4- fluoro-3-metil- benzoyl)-pirazol-1- il]-N-ciclopropil-4- metil-benzamida	2,32	393,23
124 Ref.		3-[5-Amino-4-(4- fluoro- benzoyl)-pirazol-1- il]-N-ciclopropil-4- metil-benzamida	2,15	379,17
125 Ref.		3-(5-Amino-4- ciclohexanecarbonil- pirazol-1-il)-N- ciclopropil-4-metil- benzamida	2,75	367,22
126 Ref.		3-[5-Amino-4-(3- viniloxi- benzoil)-pirazol-1- il]-N-ciclopropil-4- metil-benzamida	2,64	403,15

Ejemplo de referencia 127

Preparación de 3-[5-Amino-4-[3-([1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi)-benzoil]-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

5



A. 3-[5-Amino-4-(3-hidrazinocarbonilmetoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

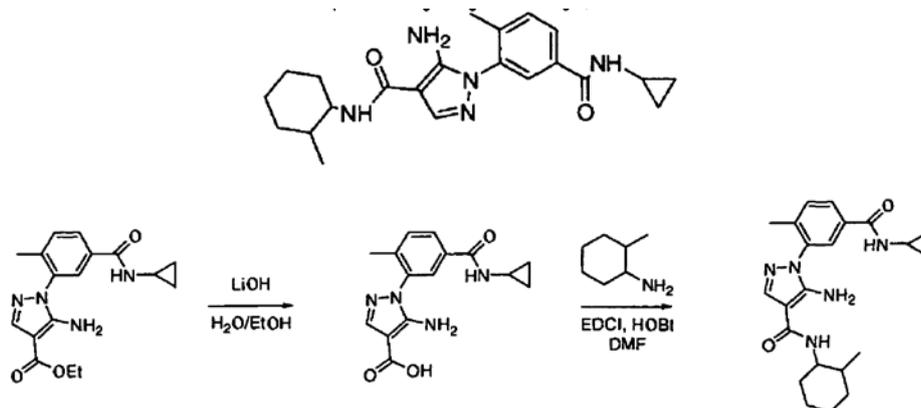
5 Se disolvieron el compuesto 97A (300 mg, 0,69 mmol), t-butil carbazato (182 mg, 1,38 mmol), EDCI (263 mg, 1,38 mmol) y HOBt (211 mg, 1,38 mmol) en DMF (10 mL, seco) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se removió el solvente, se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con agua, solución acuosa de K_2CO_3 , salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Luego se añadió TFA/DCE (5 mL, 1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se removió el solvente, se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con solución acuosa de K_2CO_3 y se secó sobre Na_2SO_4 . Se purificó el residuo crudo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:MeOH = 10:1), y se obtuvo el compuesto deseado como un sólido de color blanco (88 mg, 28%).

B. 3-{5-Amino-4-[3-([1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

10 Se añadió trimetil ortoformato (3 mL) a la solución del compuesto 52B (48 mg, 0,11 mmol) en MeOH (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se removió el solvente, se disolvió el residuo sólido en 1,4-dioxano, se añadieron cinco gotas de HCl en dioxano (4M), y se calentó la mezcla en microondas a 120 °C durante 30 min. Se removió el solvente, se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Se purificó el producto crudo por HPLC preparatoria, y se obtuvo el producto como un sólido de color blanco (3,3 mg, 6,7%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,07 min; MS m/z 459.13 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo de referencia 128

Preparación del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (2-metilciclohexil)-amida



20 A. Ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

25 Se calentó una solución del éster etílico del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, véase el Ejemplo 44), LiOH (1,2 g) en agua/etanol (15 ml /20 ml) a 50 °C durante la noche. Se neutralizó la solución con HCl diluido (2 M), y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el solvente a presión reducida y se añadió acetato de etilo y éter dietílico. Se filtró el sólido resultante para producir el ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico deseado. (0,8 g; rendimiento: 88%).

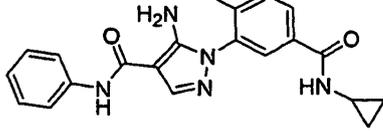
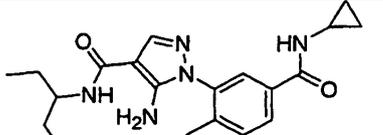
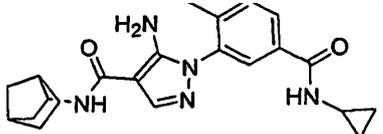
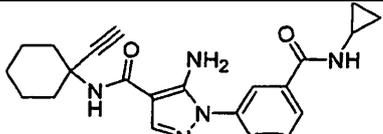
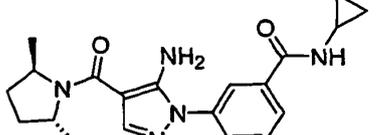
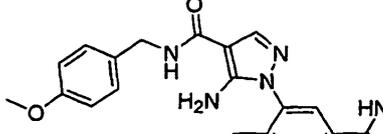
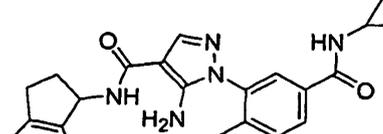
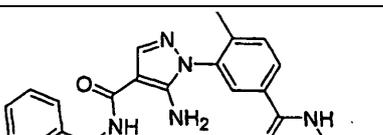
B. (2-metil-ciclohexil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

30 Una solución del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (21 mg), 2-metilciclohexilamina (10 mg), EDCI (28 mg) y HOBt (12 mg) en DMF (0,75 ml) reaccionó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió agua (4 ml) y se extrajo la solución con acetato de etilo (3 mL x 2). Se lavó luego la fase orgánica con agua (3 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y evaporó. Se purificó el residuo por medio de una placa de TLC preparativa para producir el producto deseado, la (2-metilciclohexil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (19 mg, 70%). t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 2,34 min; MS m/z 396.31 $[M+H]^+$.

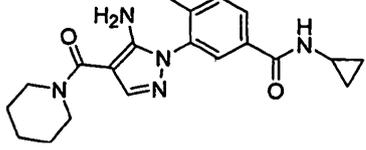
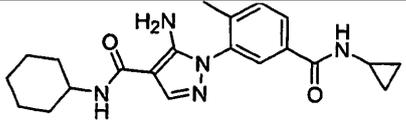
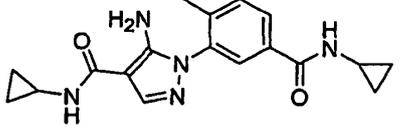
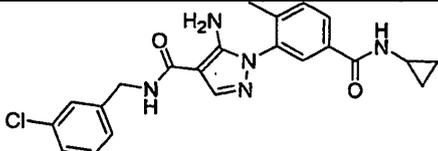
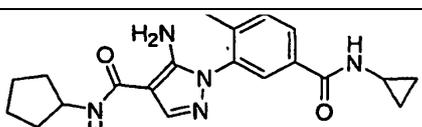
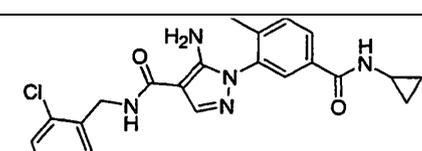
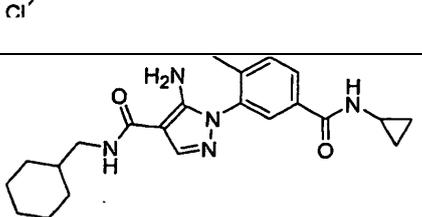
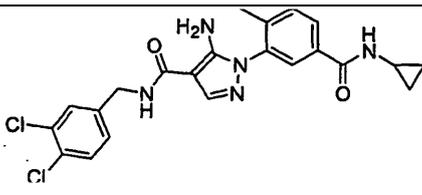
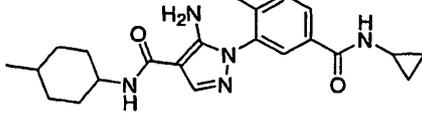
35 Ejemplos de referencia 129 -156

Los siguientes Ejemplos se prepararon con un procedimiento similar al del Ejemplo 128 excepto porque se utilizó la amina apropiada en lugar de 2-metilciclohexilamina.

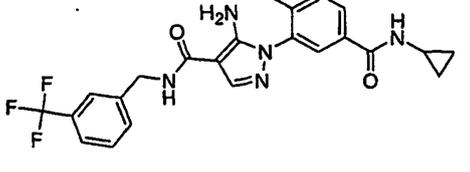
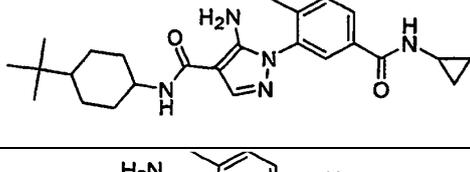
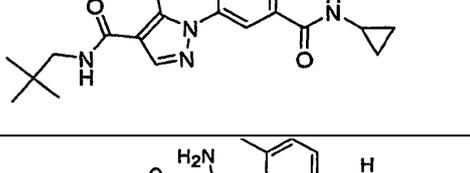
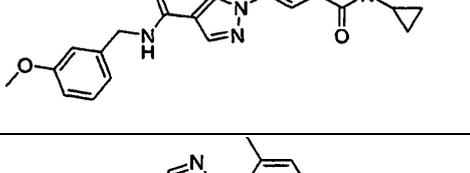
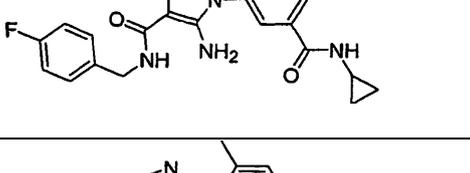
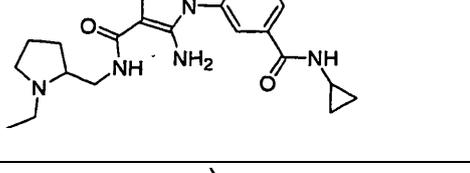
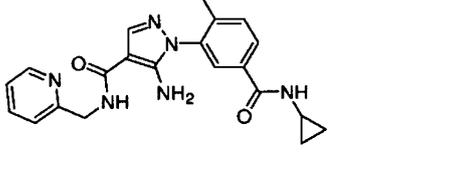
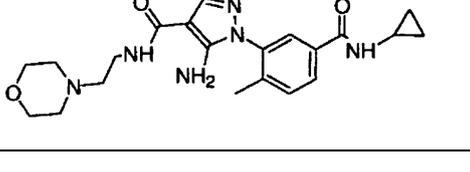
Tabla 6.

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t_R (min)	MS m/z [M + H] ⁺
129		fenilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4- carboxílico	2,4	376,2
130		(1- etil-propil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil-2- metil-fenil)- 1H-pirazol-4- carboxílico	2,16	370,3
131		biciclo[2,2,1]hept-2- ilamida del ácido 5-Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil-2- metil-fenil)- 1H-pirazol-4- carboxílico	2,41	394,3
132		(1-ciclohexil-etil)amida del ácido 5-Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil-2- metil-fenil)- 1H-pirazol-4-carboxílico	2,57	406,2
133		3-[5-Amino-4-(2,5- dimetil-pirrolidina- 1-carbonil)-pirazol- 1-il]-N-ciclopropil- 4- metil-benzamida	2,17	383,29
134		4- metoxi- benzilamida del ácido 5-Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil-2- metil-fenil)- 1H-pirazol-4- carboxílico	2,15	420,3
135		indan- 1-ilamida del ácido 5-Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)- 1H-pirazol-4- carboxílico	2,35	416,75
136		bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)- 1H- pirazole-4- carboxílico	2,04	390,23

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t_R (min)	MS m/z [M + H] ⁺
137		3-[5-Amino-4-(piperidin-1-carbonyl)-pirazol-1-yl]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2,05	368,16
138		ciclohexilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2,19	382,25
139		ciclopropilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	1,72	340,23
140		3-clorobencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2,31	424,31
141		ciclopentilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2,03	368,29
142		2,4-dicloro-bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2,54	458,24
143		ciclohexilmetil-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2,38	396,4
144		3,4-dicloro-bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2,5	458,23
145		(4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2,45	396,32

(continuación)

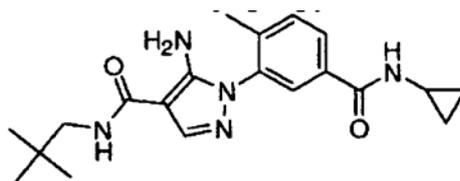
Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t_R (min)	MS m/z [M + H] ⁺
146		3- trifluorometil- bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil-2- metil-fenil)- 1H-pirazol-4- carboxílico	2,44	458,25
147		(4-tert- butil- ciclohexil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5- ciclopropil carbamoil-2-metil-fenil)- 1H-pirazol-4- carboxílico	2,86	438,4
148		(2,2- dimetil- propil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil-2- metil-fenil)- 1H-pirazol-4- carboxílico	2,19	370,28
149		3- metoxi- bencilamida del ácido 5- Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil-2- metil-fenil)- 1H-pirazol-4- carboxílico	2,13	420,29
150		4- fluoro-bencilamida del ácido 5- Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil-2- metil-fenil)- 1H-pirazol-4- carboxílico	2,19	408,26
151		(1- etil-pirrolidin-2- ilmetil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5- ciclopropil carbamoil-2-metil-fenil)- 1H-pirazol-4- carboxílico	1,41	411,28
152		2- metil-bencilamida del ácido 5- Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil-2- metil-fenil)- 1H-pirazol-4- carboxílico	2,26	404,33
153		(piridin-2- ilmetil)-amida del ácido 5- Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil-2- metil-fenil)- 1H-pirazol-4- carboxílico	1,39	391,14
154		(2- morfolin-4-il- etil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil-2- metil-fenil)- 1H-pirazol-4- carboxílico	1,12	413,25

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t _R (min)	MS m/z [M + H] ⁺
155		5-Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil 1-2-metil-fenil)- 1H-pirazole-4- carboxilic acid (1- ciclohexil- etil)-amide	2,53	410,45
156		5-Amino-1-(5- ciclopropilcarbamoil 1-2-metil-fenil)- 1H-pirazole-4- carboxilic acid (1- fenil-etil)-amide	2,22	404,28

Ejemplo de referencia 157

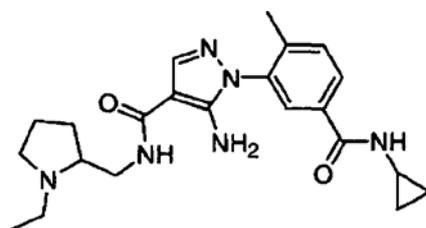
- 5 Preparación de la (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 128 excepto porque se utilizó neopentilamina en lugar de isopropilamina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,19 min; MS m/z 370.32 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 158

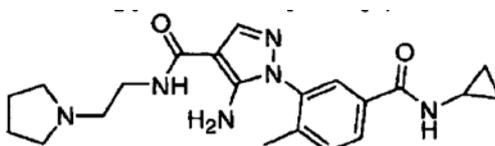
- 10 Preparación de la (1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 128 excepto porque se utilizó 2-(aminometil)-1-etilpirrolidina en lugar de isopropilamina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,41 min; MS m/z 411.25 [M+H]⁺.

- 15 **Ejemplo de referencia 159**

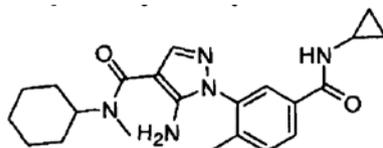
Preparación de la (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 128 excepto porque se utilizó 1-(2-aminoetil)pirrolidina en lugar de isopropilamina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,34 min; MS m/z 397.22 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 160

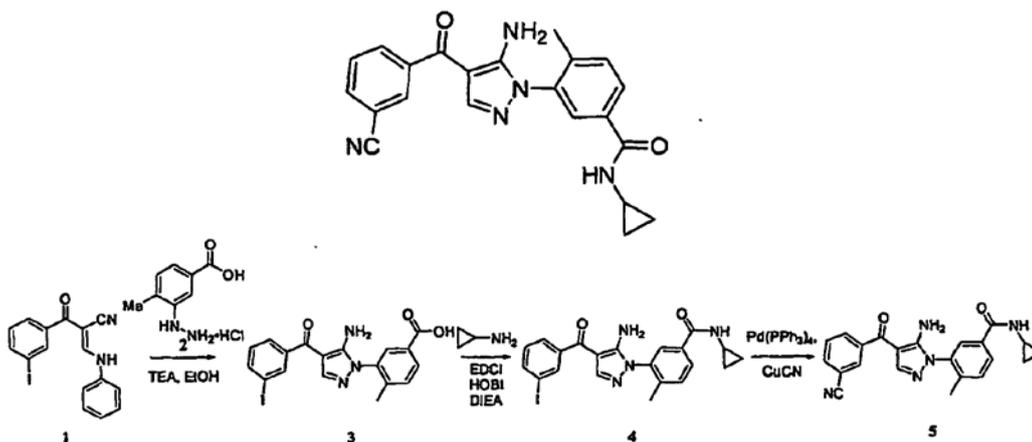
- 5 Preparación de ciclohexil-metil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 57 excepto porque se utilizó N-metilciclohexilamina en lugar de isopropilamina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,37 min; MS m/z 396.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 161

- 10 Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-cianobenzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida



A. Ácido 3-[5-amino-4-(3-iodobenzoyl)-pirazol-1-il]-4-metilbenzoico

- 15 A una solución agitada de hidracina 2 (32,5 g, 0,160 mol, 1,0 equiv) en etanol (3,6 L) se le añadió 1 (60,g, 0.160 mol, 1,0 equiv, preparación: publicación de la solicitud internacional de patente No. WO 02/57101 A1, pg. 84)) y trietilamina (16,56 g, 0,16 mol, 1,0 equiv) y se calentó la mezcla a 65°C. Todos los sólidos se disolvieron cuando la temperatura alcanzó 65°C. Después de enfriar, se filtraron los sólidos para proveer el ácido 3 (22 g, 30 %) como un sólido de color marrón claro. t_R por HPLC (columna C18 de 5 micras de 4,6 mm x 250 mm, Waters X-Terra, 1,0 mL/min, fase móvil: 0,1% de TEA en H₂O/acetonitrilo en proporción 40/60, 30 min de elución) 6,74 min, 95,2% de pureza;

- 20 B. 3-[5-amino-4-(3-iodobenzoyl)pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

- 25 A una solución agitada del ácido 3 (21 g, 0,0469 mol, 1,0 equiv) en DMF (30 ml) se le añadió EDCI (17 g, 0,0886 mol, 2,0 equiv), HOBt (12,6 g, 0,0939, 2,0 equiv) y diisopropiletilamina (24,2 g, 0,18 mol, 4,0 equiv) y se agitó la solución durante 15 minutos a temperatura ambiente cuando se añadió ciclopropilamina (10,7 g, 0,0939, 2,0 equiv) y se agitó la reacción durante 1 hora. Se añadió la mezcla al agua y se extrajo con EtOAc (1 L) y se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y concentró. Se purificó el producto por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos en proporción 8/2 para obtener el producto como un aceite de color marrón. Se purificó adicionalmente el producto por medio de trituration con Isopropil éter (1 L) y se secó al vacío para obtener la amida 4 (12 g, 50 %) como un sólido de color blancuzco.

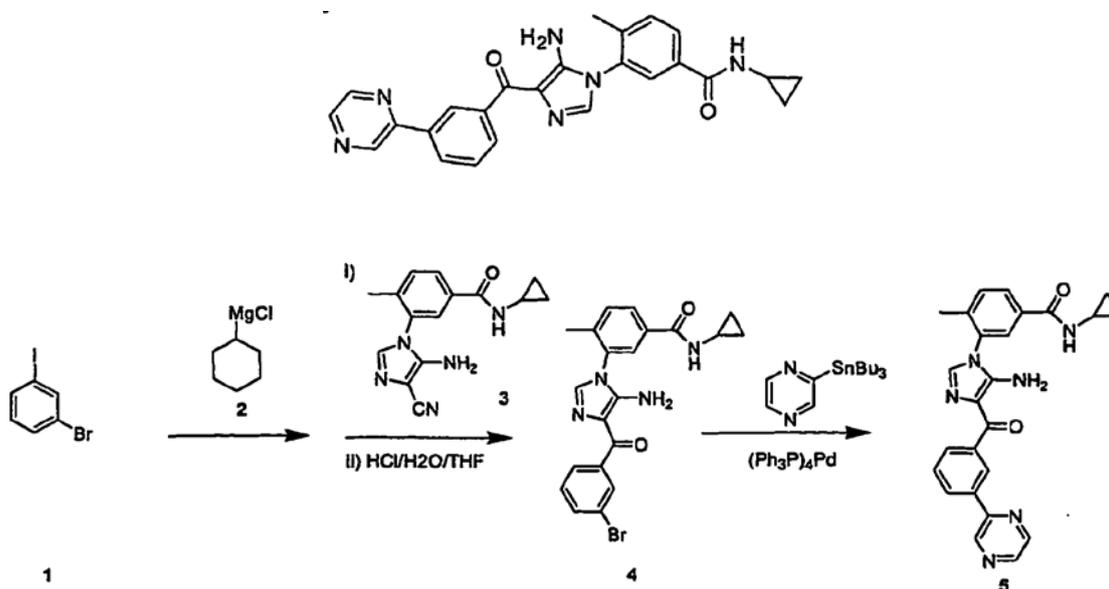
C. 3-[5-Amino-4-(3-cianobenzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

- 30 A una solución agitada de yoduro 4 (7,4 g, 0,015 mol, 1,0 equiv) en N,N-dimetil formamida (25 ml) bajo atmósfera de N₂ se le añadió cianuro de cobre. Se sometió a reflujo la suspensión resultante durante 1 hora. Se monitoreó la

reacción por medio de TLC y se revisó que se completara. Se discontinuó el calentamiento y se enfrió la mezcla de reacción a 80 °C. Se añadieron agua helada (15 ml), amoníaco acuoso al 25% (15 ml), y acetato de etilo (50 ml) para detener la reacción. Se filtró la mezcla para remover los sólidos. A partir del filtrado se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con agua, salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se removió el solvente a presión reducida y se secó el material crudo a 60 °C con alto vacío, luego se purificó por columna con acetato de etilo como eluyente para obtener el producto (3 g, 51 %) como un sólido de color blancuzco. t_R por HPLC (columna C18 de 5 micras de 4,6 mm x 250 mm, Waters X-Terra, 1,0 mL/min, fase móvil: 0,1% de TEA en H₂O/acetonitrilo en proporción 70/30, 30 min de elución) 23,70 min, 99,4% de pureza; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (t, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.06 (t, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.04 (m, 1 H), 7.85 (t, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.83 (m, 1 H), 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 2.88 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 0.86 (dd, J = 6.9, 6.1 Hz, 2 H) 0.61 (m, 2 H) ppm; RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ 186.6, 167.2, 151.5, 141.3, 140.7, 140.3, 135.1, 134.5, 134.0, 132.2, 131.8, 129.5, 128.7, 126.2, 118.1, 113.0, 103.7, 30.9, 23.2, 17.7, 6.8 ppm.

Ejemplo 162

- 15 Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-pirazin-2-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida



A. Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-bromobenzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

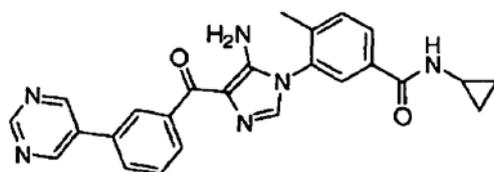
- 20 A una solución de 3-bromo-1-iodobenceno (2,82 g) en THF (20 mL) a -40 °C bajo atmósfera de N₂ se le añadió cloruro de ciclohexilmagnesio (2 M en THF, 6 mL). Se mantuvo la solución entre -40 °C y 0 °C durante 20 min, luego se añadió 3-(5-amino-4-cianoimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (0,18 g) y se mantuvo la reacción a rt durante 1 h. Luego se añadió HCl (4 M, 20 mL) y se mantuvo la mezcla a rt durante dos días. Se neutralizó la mezcla con solución de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (2 X 100 mL) y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, y concentro. La purificación del producto crudo por cromatografía en columna (EtOAc) produjo el producto deseado (0,15 g, 54%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,85 min; MS m/z 438.10, 441.07 [M+H]⁺.

B. Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-pirazin-2-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

- 30 Se calentó una solución de 3-[5-amino-4-(3-bromobenzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (60 mg), 2-tributylestañopirazina (120 uL) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (30 mg) en 1,4-dioxano (0,8 mL) bajo radiación de microondas a 160 °C durante 25 min. Se añadió agua (3 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (4 mL x 2). La evaporación del solvente y purificación por medio de TLC preparativa (EtOAc:MeOH = 10:1) produjo el producto deseado (38 mg, 63%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,18 min; MS m/z 439.27 [M+H]⁺.

Ejemplo 163

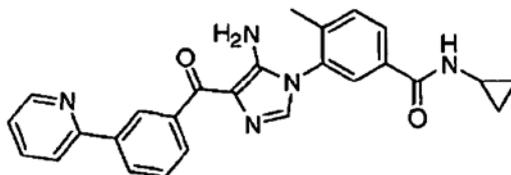
- 35 Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-pirimidin-5-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 162 excepto porque se utilizó 4-tributilestanilpirimidina en lugar de 2-tributilestanilpirazina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,93 min; MS m/z 439.19 $[M+H]^+$.

Ejemplo 164

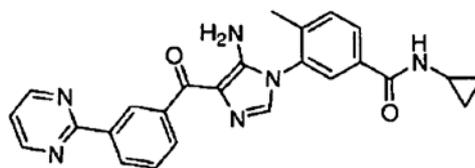
- 5 Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-piridin-5-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 162 excepto porque se utilizó 2-tributilestanilpiridina en lugar de 2-tributilestanilpirazina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,04 min; MS m/z 438.25 $[M+H]^+$.

Ejemplo 165

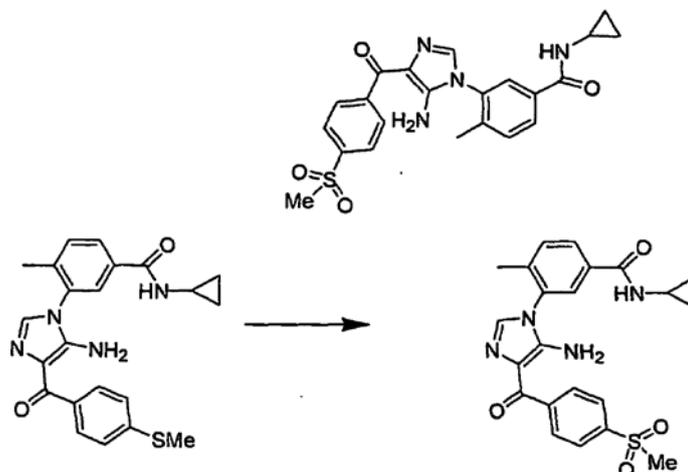
- 10 Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-pirimidin-2-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 162 excepto porque se utilizó 2-tributilestanilpirimidina en lugar de 2-tributilestanilpirazina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,49 min; MS m/z 439.24 $[M+H]^+$.

Ejemplo 166

- 15 Preparación de 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metilfenil)-4-metilsulfonilbenzoil-1H-imidazol

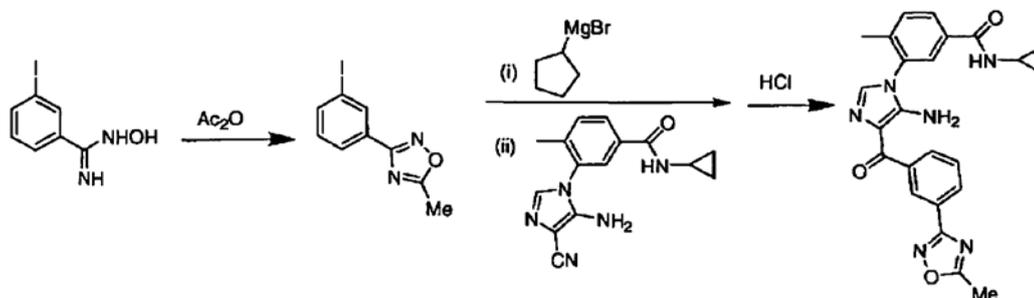


Una solución de 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metilfenil)-4-metilsulfonilbenzoil-1H-imidazol (64 mg) y Oxone® (242 mg) en agua/metanol (2 ml/2 ml) reaccionó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó la solución y se añadió THF/MeOH (2 ml/2 ml). Se calentó la mezcla para disolver los materiales orgánicos y se filtró. Se

concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa para obtener el producto (1,6 mg). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,90 min; MS m/z 439.15 $[M+H]^+$.

Ejemplo 167

Preparación de 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metilfenil)-4-[3-(5-metil)oxadiazol-3-ilbenzoil]-1H-imidazol



5

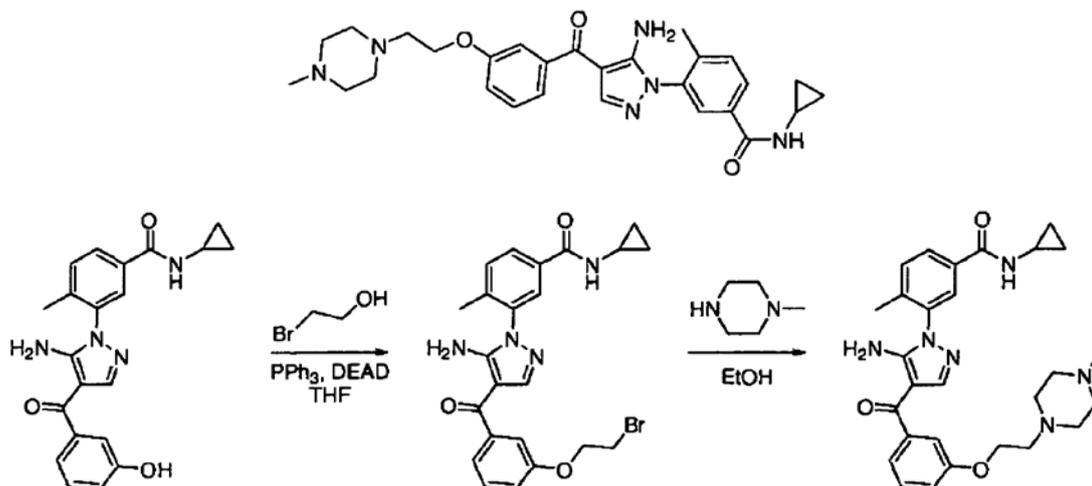
Una mezcla de N-hidroxi-3-iodobenzimidina (1,31 g), anhídrido acético (1 mL) y una cantidad catalítica del ácido p-toluenosulfónico se calentó en ácido acético (10 mL) a 90 °C durante 6 horas. Se evaporó el solvente y se añadió agua y metanol (1:1; 100 mL). Se filtró el precipitado resultante para producir el producto deseado (1,1 g).

10 A una solución de 3-(3-iodofenil)-5-metiloxadiazol (0,286 g) en THF (15 ml) bajo atmósfera de N_2 se le añadió bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M, 1,1 mL) a -20 °C. Se elevó gradualmente la temperatura hasta 5 - 10 °C. Tomo aproximadamente 20 minutos. Luego se añadió 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metilfenil)-4-cianoimidazol (96 mg) y se mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Luego se añadió HCl diluido (4 M, 12 mL) y se calentó la reacción a 60 °C durante 3 horas. Después de exposición en agua y acetato de etilo, se purificó el producto final por cromatografía en columna (Acetato de etilo/Hexano = 1:1). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,03 min; MS m/z 443.20 $[M+H]^+$.

15

Ejemplo de referencia 168

Preparación de 3-(5-Amino-4-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzoil]-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



20 A. 3-(5-Amino-4-[3-(2-bromo-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

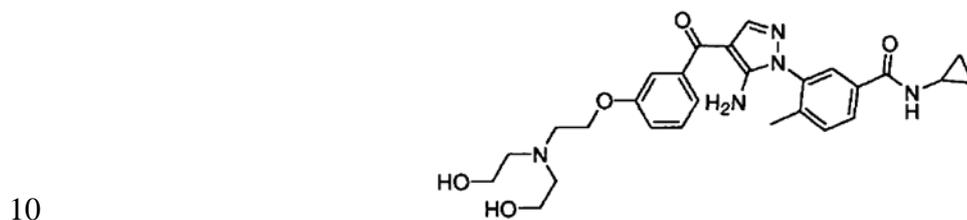
25 A una solución de 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (472 mg, 1,26 mmol) en THF (seco, 20 mL) a 0°C se le añadió 2-bromoetanol (785 mg, 6,3 mmol), PPh_3 (1,3 g, 5,04 mmol) y dietil azodicarboxilato (877 mg, 5,04 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió una solución acuosa de NH_4Cl , luego se aisló la capa de THF. Se extrajo la capa acuosa por medio de EtOAc. Se lavó la fase orgánica combinada por medio de salmuera, se purificó por HPLC preparativa, para obtener el producto como un sólido de color blanco (360 mg, 59%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,72 min; MS m/z 483.14/485.09 $[M+H]^+$.

B. 3-(5-Amino-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

5 A la suspensión de 3-{5-amino-4-[3-(2-bromoetoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (24 mg, 0,05 mmol) en EtOH (1ml) se le añadió 1-metilpiperazina (100 mg, 1 mmol) y se agitó la mezcla a 80°C durante la noche. Se removió el solvente, se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄. Se removió el solvente, se obtuvo el producto deseado como un aceite incoloro (18 mg, 72%). t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 1,33 min; MS m/z 503.29 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 169

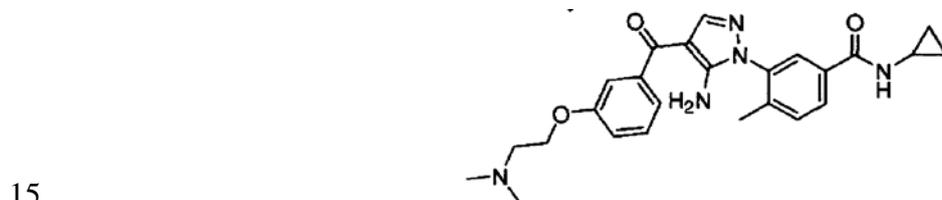
Preparación de 3- [5- Amino-4- (3- {2- [bis- (2-hidroxi -etil) -amino] -etoxi} -benzoil) -pirazol-1-il] -N- ciclopropil-4-metil-benzamida



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 168 excepto porque se utilizó 2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol en lugar de 1-metilpiperazina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,39 min; MS m/z 508.24 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 170

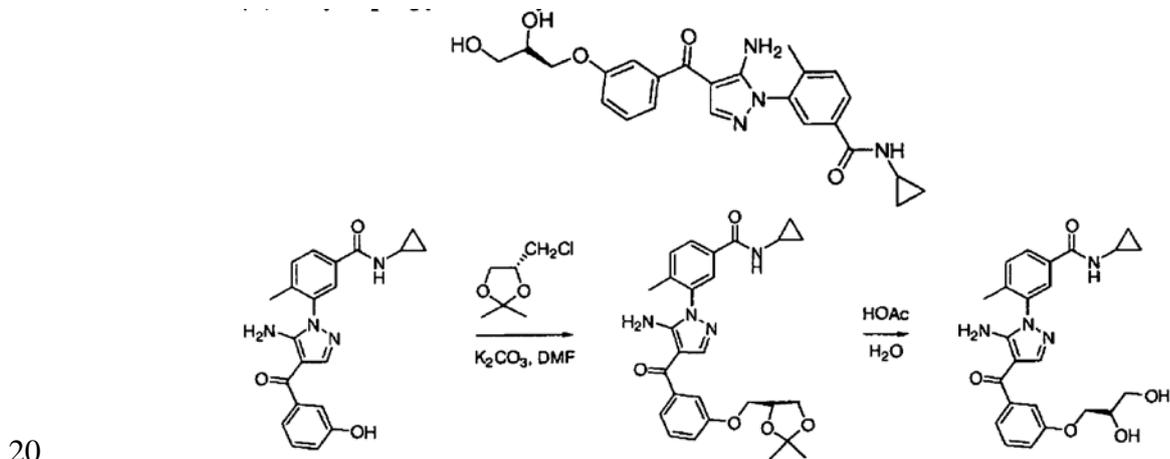
Preparación de 3-(5-Amino-4-[3-(2-dimetil-amino-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 168 excepto porque se utilizó 2-dimetilaminoetanol en lugar de 1-metilpiperazina. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,59 min; MS m/z 448.22 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 171

Preparación de 3-(5-Amino-4-[3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benzoil]-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida



A. 3-(5-Amino-4-[3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-benzoil]-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

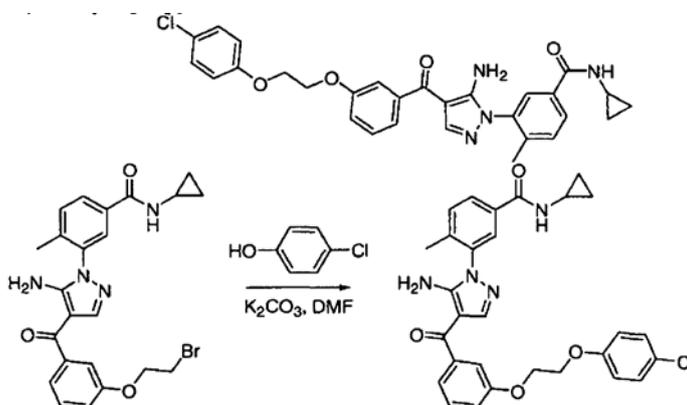
5 A una solución agitada de 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (75 mg, 0,2 mmol) y 4-clorometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano (36 mg, 0,24 mmol) disueltos en DMF (4 ml) se le añadió K_2CO_3 y se agitó la mezcla a 150 °C durante 2 h en horno microondas. Se removió el solvente, se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y concentró. Se purificó el residuo por medio de columna de cromatografía (EtOAc:Hex = 3:1) y se obtuvo el producto como un aceite incoloro (18 mg, 18%). t_R por HPLC (gradiente de 4 minutos) 2,57 min; MS m/z 491.11 $[M+H]^+$.

B. 3-{5-Amino-4-[3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

10 Se disolvió el compuesto 171A (10 mg) en HOAc (1 ml), se añadieron 0,5 ml agua, y se agitó la mezcla a 50 °C durante la noche. Se removió el solvente y se purificó el residuo por medio de TLC preparativa (EtOAc), para obtener el producto como un aceite de color amarillo claro (4,1 mg, 45%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,73 min; MS m/z 451.21 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 172

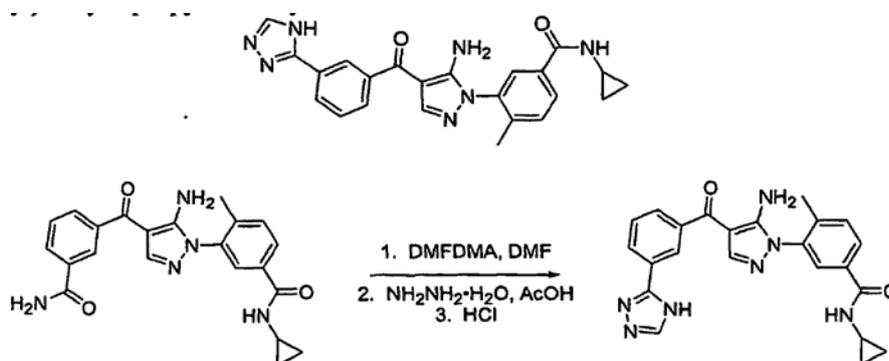
Preparación de 3-(5-Amino-4-[3-[2-(4-cloro-fenoxi)-etoxi]-benzoil]-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida



15 A una solución agitada de 3-[5-amino-4-[3-(2-bromoetoxi)-benzoil]-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (24 mg, 0,05 mmol) y 4-clorofenol (128 mg, 1 mmol) en DMF (1mL), se le añadió K_2CO_3 (138 mg, 1 mmol) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla y se filtraron los sólidos. Se concentró el filtrado y purificó por HPLC preparativa, para obtener el producto como un sólido de color beige (10 mg, 38%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 2,77 min; MS m/z 531.21 $[M+H]^+$.

20 Ejemplo 173

Preparación de 3-(5-Amino-4-[3-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoil]-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

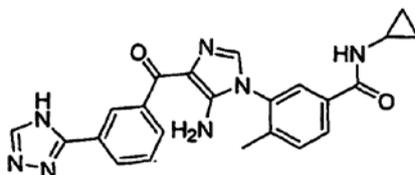


25 A una solución agitada de 3-[5-amino-4-(3-carbamoyl-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (120 mg) en DMF (2 mL), se le añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (5 ml) y se agitó la solución a 80 °C durante la noche. Se removió el solvente, se disolvió el residuo en AcOH (5 ml), se añadió hidracina monohidrato (3 ml) y se agitó la mezcla a 90 °C durante la noche. Se aciduló la solución con ácido clorhídrico a pH ~ 1 y se agitó a 80 °C durante la noche. Se removió el solvente y se resuspendió el residuo en EtOAc, luego se lavó con solución acuosa de K_2CO_3 , agua, y salmuera, y concentró. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna sobre gel de

sílice eluida con EtOAc para obtener el producto como un sólido de color blanco (65 mg, 51%). t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,58 min; MS m/z 428.18 $[M+H]^+$.

Ejemplo 174

Preparación de 3-[5-Amino-4-[3-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoil]-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



5

Se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 173 excepto porque se utilizó 3-[5-amino-4-(3-carbamoylbenzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida en lugar de 3-[5-amino-4-(3-carbamoyl-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida. t_R por HPLC (gradiente 10 - 90 de 4 minutos) 1,58 min; MS m/z 428.24 $[M+H]^+$.

Ejemplo 175

- 10 La habilidad de los compuestos suministrados aquí para inhibir la síntesis o la actividad de las citoquinas puede ser demostrada utilizando los siguientes ensayos *in vitro*.

Generación de quinasas p38

- 15 Los ADNc de p38 α y β humana fueron clonados por PCR. Los ADNc de α y β fueron subclonados en un plásmido DEST2 (Gateway, Invitrogen). La proteína de fusión His6-p38 se expresó en *E. coli* y purificó a partir de lisados bacterianos por medio de cromatografía de afinidad utilizando Ni²⁺-NTA-agarosa. La proteína His6-p38 fue activada por medio de incubación con MKK6 constitutivamente activa. Se separó la p38 activa de MKK6 por medio de cromatografía de afinidad. Se generó MKK6 constitutivamente activa en una forma similar a Raingeaud et al. [Mol. Cell. Biol., 1247 - 1255 (1996)].

Producción de TNF- α por medio de las PBMC estimuladas por LPS

- 20 Se obtuvo sangre humana entera heparinizada de voluntarios sanos. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) fueron purificadas a partir de sangre humana entera por centrifugación en gradiente de densidad Accu-paque y resuspendidas a una concentración de 5×10^6 /ml en medio de ensayo (medio RPMI que contenía suero bovino fetal al 10%). Se incubaron 175 μ L de suspensión celular con 10 μ L de compuesto de prueba (en DMSO al 4%) en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos durante 30 minutos a RT. Se añadieron luego 15 μ L de LPS (patrón de 13,33 μ g/ml) a la suspensión de células y se incubó la placa durante 18 horas a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía 5% de CO₂. Después de la incubación, se recolectó el medio de cultivo y almacenó a -20°C.

- 25 Se lavaron células THP-1 (TIB-202, ATCC) y resuspendieron a una concentración de 1×10^5 /ml en medio de ensayo (medio RPMI que contenía suero bovino fetal al 3%). Se incubaron 175 μ L de suspensión celular con 10 μ L de compuesto de prueba (en DMSO al 4%) en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos durante 30 minutos a RT. Se añadieron luego 15 μ L de LPS (patrón de 13,33 μ g/ml) a la suspensión de células y se incubó la placa durante 18 horas a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía 5% de CO₂. Después de la incubación, se recolectó el medio de cultivo y almacenó a -20°C.

- 30 Se cuantificó la concentración de TNF- α en el medio utilizando un kit estándar para ELISA (BioSource International, Camarillo, CA). Se calcularon las concentraciones de TNF- α y los valores de IC₅₀ para los compuestos de prueba (concentración del compuesto que inhibe la producción de TNF- α estimulada por LPS en un 50%) por medio de una curva logística de cuatro parámetros (SigmaPlot, SPSS, Inc.).

Ensayo de p38 α

- 40 El ensayo de p38 α empleado se basa en la medición de ADP liberado en la reacción de interés a través de la oxidación de NADH obtenida por el acoplamiento con piruvato quinasa y reacciones de lactato deshidrogenasa. Los ensayos fueron realizados en placas de UV de 384 pozos. El volumen final fue de 25 μ L preparado a partir de la adición de 2,5 μ L del compuesto disuelto en DMSO al 10%, 17,5 μ L de amortiguador del ensayo y 5 μ L de ATP. El amortiguador del ensayo contiene los siguientes reactivos para producir una concentración final en el ensayo: HEPES 25 mM, 2-glicerofosfato 20 mM, pH 7,6, MgCl₂ 10 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM, fosfoenolpiruvato 0,5

- 5 mM, NADH 0,12 mM, 3,1 mg/ml de LDH, 6,67 mg/ml de piruvato quinasa, sustrato peptídico 0,25 mM, DTT 2 mM, Tween 80 al 0,005% y quinasa p38 α 20 nM de Upstate. Los compuestos de prueba se incuban previamente con quinasa p38 α durante 60 min y se inicia la reacción por medio de la adición de ATP hasta una concentración final de 0,15 mM. Se midieron las velocidades de reacción a 340 nm utilizando un espectrofotómetro lector de placas SpectraMax durante 10 min a 37°C. Los datos de inhibición se analizaron por medio de regresión no lineal de mínimos cuadrados utilizando SigmaPlot.

Producción de TNF- α por parte de ratones estimulados con LPS

- 10 Se inyectaron ratones (Balb/c hembra, 6 - 8 semanas de edad, Taconic Labs; n = 8/grupo de tratamiento) en forma intraperitoneal con lipopolisacárido (LPS) (50 ug/kg de la cepa de *E. coli* 0111:B4, Sigma) suspendido en solución salina estéril. Noventa minutos después, se sedaron los ratones por medio de inhalación de CO₂:O₂ y se obtuvo una muestra de sangre. Se separó el suero y analizó por las concentraciones de TNF- α por medio del ensayo comercial de ELISA de acuerdo con las instrucciones del fabricante (BioSource International). Se administraron los compuestos de prueba en forma oral en diferentes momentos antes de la inyección de LPS. Se dosificaron los compuestos ya sea como suspensiones o como soluciones en diferentes vehículos o agentes de solubilización.

15 Resultados

Los compuestos ejemplificados aquí mostraron todos actividad en los ensayos anteriores como inhibidores de la quinasa p38. La actividad inhibidora de p38 de ciertos compuestos suministrados aquí se muestra en la Tabla siguiente. Para los valores de IC₅₀ de la quinasa p38, "+++" representa < 1 μ M, "++" representa entre 1,0 y 10 μ M y "+" representa > 10 μ M.

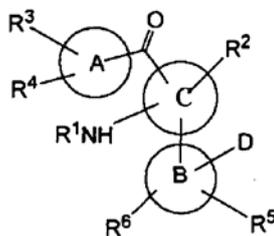
Ejemplo	IC ₅₀ de p38 α
1	+++
2	+++
3	++
4	+++
5	++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
18	+++
29	+++
30	+++
33	+++
34	+++
48	+++
49	+++

50	+++
52	+++
53	+++
76	+++
87	+++
128	+++
129	+++
135	+++
148	+++
171	+++

Ya que serán evidentes las modificaciones para aquellos capacitados en el arte, se pretende que el objeto reivindicado esté limitado únicamente por el alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula (I):



I

en donde:

5 en donde:

C es un anillo de pirazol o imidazol;

A es un anillo de arilo;

B es un anillo de arilo;

D es $-C(O)NR^{80}R^{81}$, en donde R^{80} y R^{81} son independientemente cada uno hidrógeno, cicloalquilo o alcoxi;

10 R^1 es H o acilo;

R^2 es H o alquilo;

R^3 es hidrógeno, 2-dioxolanilo, pirimidinilo, piridilo, pirazinilo, ciano, oxadiazolilo, triazolilo, metiltio, metanosulfonilo, 5-metiloxadiazolilo, metilo, CHO, iodo, cloro, metoxi, benciloxi, etoxi, ciclopropoxi, t-butoxicarbonilbutoxi o carbamoilmetoxi;

15 R^4 es hidrógeno;

R^5 es alquilo; y

R^6 es hidrógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que es una sal, un solvato o un hidrato de los mismos;

20 para uso en un método para el tratamiento de una condición asociada con p38 seleccionada del grupo que consiste de

pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad injerto versus huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, Síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubeola, sinovitis aguda, enfermedad de células β beta pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras condiciones artísticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia posterior a una infección, formación mieloides, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerativa, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastático, Sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico, y Shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos incluyendo

- tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades virales incluyendo infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, SARS, ARC o malignidad, y herpes; apoplejía, isquemia de miocardio, isquemia en ataque cardíaco fulminante, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, lesión de reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, y condiciones asociadas con prostaglandina-endoperoxidasa sintasa-2.
- 5
2. El compuesto de fórmula I o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde C es un anillo de pirazol y los sustituyentes restantes son como se define en la reivindicación 1.
- 10
3. El compuesto de fórmula I denominado 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, para uso de acuerdo con la reivindicación 1.
- 15
4. El compuesto de fórmula I denominado 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, para uso de acuerdo con la reivindicación 1.