

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 541**

51 Int. Cl.:  
**C07D 231/38** (2006.01)  
**C07D 405/10** (2006.01)  
**C07D 233/88** (2006.01)  
**A61K 31/415** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04777075 .5**  
96 Fecha de presentación: **24.06.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1641764**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.04.2006**

54 Título: **INHIBIDORES DE QUINASA P38 BASADOS 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:  
**01.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2011**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG**  
**LICHTSTRASSE 35**  
**4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**FRYSZMAN, Olga, M.;**  
**LANG, Hengyuan;**  
**LAN, Jiong;**  
**CHANG, Edcon y**  
**FANG, Yunfeng**

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

ES 2 369 541 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 quinasa p38 basados en heterociclos de 5 miembros

Se proporcionan aquí compuestos basados en pirazol e imidazol que tienen actividad inhibidora de la citoquina. También se proporcionan aquí usos de los compuestos para tratar condiciones asociadas con las quinasas p38 $\alpha$  y  $\beta$  y para tratar condiciones asociadas con la quinasa p38.

Un gran número de citoquinas participan en las respuestas inflamatorias, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ . La sobreproducción de citoquinas tales como IL-1 y TNF- $\alpha$  están implicadas en una amplia variedad de enfermedades, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, choque de endotoxinas, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer y fallo cardíaco congestivo, entre otras (Henry et al., *Drugs Fut.*, 24:1345-1354 (1999); Salituro et al., *Curr. Med. Chem.*, 6:807-823 (1999)). Evidencias en pacientes humanos indican que los antagonistas proteínicos de las citoquinas son efectivos en el tratamientos de enfermedades crónicas inflamatorias tales como, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal para la TNF- $\alpha$  (Remicade) (Rankin et al., *Br. J. Rheumatol.*, 34:334-342 (1995)), y una proteína soluble de fusión TNF- $\alpha$  receptor Fc (Etanercept) (Moreland et al., *25 Ann. Intern. Med.*, 130:478-486 (1999)).

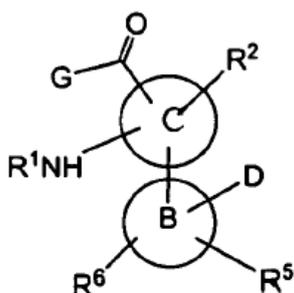
La biosíntesis de la TNF- $\alpha$  ocurre en muchos tipos celulares en respuesta a estímulos externos, tales como, por ejemplo, un mitógeno, un organismo infeccioso, o traumas. Mediadores importantes de la producción de TNF- $\alpha$  son proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAP), y en particular, las quinasas p38. Estas quinasas se activan en respuesta a diversos estímulos de estrés, incluyendo pero no limitándose a citoquinas inflamatorias, endotoxinas, luz ultravioleta y choque osmótico. La activación de la p38 requiere la fosforilación doble de la quinasa MAP corriente arriba (MKK3 y MKK6) sobre la treonina y tirosina con una característica estructural Thr-Gly-Tyr de isozimas p38.

Hay cuatro isoformas conocidas de p38, esto es, p38 $\alpha$ , p38 $\beta$ , p38 $\gamma$  y p38 $\delta$ . Las isoformas  $\alpha$  y  $\beta$  se expresan en células inflamatorias y son moduladores claves en la producción de TNF- $\alpha$ . Al inhibir las enzimas p38 $\alpha$  y  $\beta$  en las células da como resultado niveles reducidos de la expresión de TNF- $\alpha$ . También, la administración de inhibidores de p38 $\alpha$  y  $\beta$  en modelos animales de enfermedades inflamatorias ha demostrado que tales inhibidores son efectivos en el tratamiento de esas enfermedades. De acuerdo con lo anterior, las enzimas p38 juegan un papel importante en procesos inflamatorios mediados por IL-1 y TNF- $\alpha$ . Véanse 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 las solicitudes de Publicación de Patente Internacional Nos. WO 00/56738 Publicación No. WO 01/27089, WO 01/34605, WO 00/12497, WO 00/56738, 00/12497 y WO 00/12074. Véanse también las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,376,527; 6,316,466 y 6,444,696; y las publicaciones de Solicitud de Patente Internacional 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, 03/033483 WO 03/033457 y WO 03/032972.

Así, hay una necesidad por inhibidores de quinasas p38, incluyendo la quinasa p38a y p38b, para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de la quinasa p38.

Se describen aquí compuestos, composiciones y métodos para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de condiciones asociadas con la actividad de la quinasa p38. Dichos compuestos para uso en las composiciones y métodos son compuestos basados en pirazol o imidazol. Dichos compuestos basados en pirazol o imidazol son útiles como inhibidores de quinasa, incluyendo las quinasas p38 $\alpha$  y p38 $\beta$ .

En una realización, los compuestos provistos aquí tienen la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la cual es una sal, un solvato o un hidrato del mismo, donde:

R<sup>1</sup> es hidrógeno, acilo o -P(O)(OH)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, heterocicliloxi o alquilamino opcionalmente sustituidos;

5 G es un arilo, aralquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o un anillo heterociclilo opcionalmente fusionado a un anillo fenilo, y está sustituido con R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, asumiendo que el anillo heterociclilo está enlazado al grupo carbonilo a través de un átomo de carbono del anillo, o G es OR<sup>83</sup> o NR<sup>80</sup>R<sup>81</sup>;

B es un anillo arilo o heteroarilo;

C es un pirazol o imidazol;

D es heteroarilo, heteroarilo opcionalmente sustituido o -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>81</sup>;

10 cada R<sup>80</sup> y R<sup>81</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, heteroarilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sup>83</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo consistente 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) heterociclilaalquenilo opcionalmente sustituido;

25 (l) heterociclilaalquinilo opcionalmente sustituido;

(m) heterociclilalcoxi o heterocicliloxi opcionalmente sustituidos;

(n) heterociclilalquilamino opcionalmente sustituido;

(o) heterociclilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido;

(p) heteroalquilcarbonilo;

30 (q) -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> donde R<sup>6</sup> es alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

(r) -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;

(r) -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;

- (s) -Y-(alquilen)-R<sup>9</sup> donde: Y es un enlace sencillo, -O-, -NH- o -S(O)n-(donde n es un entero que va de 0 a 2); y R<sup>9</sup> es halo, ciano, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -COOH, -COR<sup>10</sup>, -COOR<sup>11</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> o -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, donde R<sup>10</sup> es alquilo o heterociclo opcionalmente sustituido, R<sup>11</sup> es alquilo, y R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- 5 (t) -C(=NR<sup>20</sup>)(NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>) donde R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> representa independientemente hidrógeno, alquilo o hidroxilo, o R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> son juntos -(CH<sub>2</sub>)n-donde n es 2 o 3 y R<sup>22</sup> es hidrógeno o alquilo;
- (u) -NHC(X)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup> donde X es -O- o -S-, y R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- 10 (v) -CONR<sup>25</sup>R<sup>26</sup> donde R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> representa independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, o R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> junto con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- (w) -S(O)nR<sup>27</sup> donde n es un entero que va de 0 a 2, y R<sup>27</sup> es alquilo, heteroalquilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido o -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup> donde R<sup>28</sup> y R<sup>29</sup> son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- 15 (x) cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo y cicloalquilalquinilo, todos sustituidos opcionalmente con alquilo, halo, hidroxilo o amino;
- (y) arilaminoalquileno o heteroarilaminoalquileno;
- (z) Z-alquilen-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup> o Z-alquilen-OR<sup>32</sup> donde Z es -NH-, -N(alquilo inferior)- o -O-, y R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup> y R<sup>32</sup> son independientemente uno de otro, alquilo o heteroalquilo;
- 20 (aa) -OC(O)-alquilen-CO<sub>2</sub>H o -OC(O)-NR'R" (donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo;
- (bb) heteroarilalquenileno o heteroarilalquinileno;
- (cc) hidrógeno;
- (dd) halo;
- (gg) alcoxi opcionalmente sustituido;
- 25 (hh) C(L)R<sup>40</sup>, donde L es O, S o NR<sup>55</sup>; R<sup>40</sup> es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, C(L)R<sup>56</sup>, halo pseudohalo, OR<sup>55</sup>, SR<sup>55</sup>, NR<sup>57</sup>R<sup>58</sup> o SiR<sup>52</sup>R<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, donde R<sup>52</sup>, R<sup>53</sup> y R<sup>54</sup> se seleccionan como en (i) o (ii) como sigue (i) R<sup>52</sup>, R<sup>53</sup> y R<sup>54</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR<sup>55</sup> o NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, o (ii) cualesquiera dos de R<sup>52</sup>, R<sup>53</sup> y R<sup>54</sup> forman juntos alqueno, alqueno, alquinilo, heteroalqueno; y el otro se selecciona como en (i); R<sup>55</sup> es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo; R<sup>56</sup> es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR<sup>55</sup> o NR<sup>64</sup>R<sup>65</sup>, donde R<sup>64</sup> y R<sup>65</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR<sup>66</sup> o NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, o R<sup>64</sup> y R<sup>65</sup> forman juntos alqueno, alqueno, alquinilo, heteroalqueno, donde R<sup>66</sup> es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo; R<sup>57</sup> y R<sup>58</sup> se seleccionan como en (i) o (ii) como sigue (i) R<sup>57</sup> y R<sup>58</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR<sup>55</sup>, NR<sup>67</sup>R<sup>68</sup> o C(L)R<sup>69</sup>, donde R<sup>67</sup> y R<sup>68</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR<sup>70</sup> o NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, donde R<sup>70</sup> es alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo; o (ii) R<sup>57</sup> y R<sup>58</sup> forman juntos alqueno, alqueno, alquinilo, heteroalqueno o alquenoalqueno; R<sup>62</sup> y R<sup>63</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, o R<sup>62</sup> y R<sup>63</sup> forman juntos alqueno, alqueno, alquinilo, heteroalqueno;
- 30 (ii) alquilo opcionalmente sustituido; y
- 35 (jj) ciano;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo consistente de:

- (a) hidrógeno;
- (b) halo;
- (c) alquilo;
- 5 (d) alcoxi; y

(e) hidroxí;

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo consistente de

- (a) hidrógeno;
- (b) halo;
- 10 (c) alquilo;
- (d) haloalquilo;
- (e) tioalquilo;
- (f) hidroxí;
- (g) amino;

15 (h) alquilamino;

(i) dialquilamino;

(j) heteroalquilo;

(k) heterociclo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

20 (m) heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido;

(n) alquilsulfonilo;

(o) aminosulfonilo, mono-alquilaminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo;

(p) heteroalcoxi; y

(q) carboxi;

25 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo consistente de:

- (a) hidrógeno;
- (b) halo;
- (c) alquilo; y
- (d) alcoxi.

30 También se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto provisto aquí en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- Los métodos para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de enfermedades mediadas por citoquinas en un mamífero, administrando un paciente mamífero, que requiere tal tratamiento, un compuesto de fórmula I, se describen aquí. Las enfermedades y trastornos tratados, prevenidos o cuyos síntomas se mejoran, incluyen, pero no se limitan a trastornos inflamatorios crónicos, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, choque por endotoxinas, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer y fallo cardíaco congestivo.
- También se describen los métodos para prevenir o inhibir respuestas inflamatorias utilizando los compuestos y composiciones divulgados aquí.
- Se describen adicionalmente métodos para inhibir quinasas p38, incluyendo quinasas p38 $\alpha$  y p38 $\beta$ , utilizando los compuestos y composiciones descritos aquí.
- Los artículos de manufactura se describen conteniendo material de empaque, un compuesto de la composición descrito aquí lo cual es útil para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por quinasa p38, y una etiqueta que indica que el compuesto o composición es útil para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por quinasa p38.
- A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que se entiende comúnmente para una persona experimentada en la técnica a la cual pertenece la invención.
- En el evento de que haya una pluralidad de definiciones para términos aquí, prevalecen los de esta sección. Cuando se haga referencia a un URL o a otro identificador o dirección tal, se entiende que tales identificadores pueden cambiar y puede ir y venir información procedente de Internet, pero puede encontrarse información equivalente buscando en Internet. La referencia a tal cosa evidencia la disponibilidad y diseminación pública de tal información.
- Tal como se utiliza aquí, p38 $\alpha$  se refiere a la enzima divulgada en Han et al. (1995) *Biochim. Biophys. Acta* 1265(2-3): 224-7. Tal como se utiliza aquí, p38 $\beta$  se refiere a la enzima divulgada en Jiang et al. (1996) *J. Biol. Chem.* 271(30):17920-6. Tal como se utiliza aquí, p38 $\gamma$  se refiere a la enzima divulgada en Li et al. (1996) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 228: 334-340. Tal como se utiliza aquí, p38 $\delta$  se refiere a la enzima divulgada en Wang et al. (1997) *J. Biol. Chem.* 272(38):23668-74.
- Tal como se utiliza aquí, derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto incluyen sales, ésteres, solvatos o hidratos del mismo.
- Tales derivados pueden prepararse fácilmente por las personas experimentadas en la técnica utilizando métodos conocidos para tal derivación. Los compuestos producidos pueden administrarse a animales o humanos sin efectos tóxicos sustanciales y son farmacéuticamente activos.
- Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de amina, tales como pero no limitándose a N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoníaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil) aminometano, sales de metales alcalinos, tales como pero sin limitarse a litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinos tales como pero no limitándose a bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como pero no limitándose a zinc; y otras sales de metales, tales como pero no limitándose a hidrogenofosfato de sodio y difosfato de sodio; y también incluyendo, pero no limitándose a, nitratos, boratos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, sales de ácidos minerales, tales como pero no limitándose a clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como pero no limitándose a acetatos, trifluoroacetatos, oxalatos, benzoatos, salicilatos, maleatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos. Además, pueden formarse zwitteriones ("sales internas"). En ciertas realizaciones, las formas salinas de los compuestos mejoran la rata de disolución y la biodisponibilidad oral de los compuestos. Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con uno o más solventes o moléculas de agua, o 1 hasta aproximadamente 100, o 1 hasta aproximadamente 10, o 1 hasta aproximadamente 2, 3 o 4, moléculas de solvente o agua.
- Alquilo "significa un radical hidrocarburo monovalente lineal saturado de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, pentilo, y similares.
- El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo cíclico no aromático saturado o parcialmente insaturado que contiene preferiblemente 1 a 3 anillos y 3 a 7 carbonos por anillo los cuales pueden estar adicionalmente fusionados con un anillo carbocíclico insaturado C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>. Grupos de ejemplo 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 tal como se

describieron más arriba, o uno o más grupos descritos más arriba como sustituyentes alquilo. La expresión "cicloalquilo inferior" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo cíclico no aromático saturado o insaturado no sustituido que contiene de 3 a 5 átomos de carbono.

5 "Alquilenilo" significa un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, y similares.

"Alquenilo" significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, etenilo, propenilo y similares.

10 "Alquenileno" significa un radical hidrocarburo bivalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, etenileno, propenileno y similares.

15 "Alquinilo" significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace, por ejemplo, etinilo, propinilo, y similares.

"Alquinilo" significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo 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 hidrocarburo bivalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo 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 más arriba, e.g., metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, similares.

"Acilo" significa un radical -C(O)R donde R es alquilo o haloalquilo e.g., acetilo, trifluoroacetilo, y similares.

25 "Acilamino" significa un radical -NRC(O)R' donde R es hidrógeno o alquilo, y R' es alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, e.g., acetilamino, 2-amino-2-metilpropionamida, y similares.

"Halo" significa fluoro, cloro, bromo o yodo, generalmente fluoro o cloro.

"Haloalquilo" significa alquilo sustituido con uno o más iguales o diferentes haloátomos, e.g., -CH<sub>2</sub>Cl, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>, y similares.

30 "Ariilo" significa un radical hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 6 a 10 átomos de anillo e.g., fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y similares. El anillo ariilo puede estar opcionalmente fusionado con 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 C los restantes átomos del anillo donde uno o dos átomos de C son reemplazados opcionalmente por un grupo carbonilo. Radicales ariilo sustituidos representativos con anillos fusionados incluyen, pero no se limita a, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxano, cromano, isocromano, 2,3-dihydrobenzofurano, 1,3-dihydroisobenzofurano, benzo[1,3]dioxol, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 2,3-dihidro-1H-indol, 2,3-dihidro-1H-isoindol, bencimidazol-2-ona, 3H-benzoxazol-2-ona, y similares.

40 "Heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente 5 a 10 átomos de anillo que contiene uno, dos o tres heteroátomos de anillo seleccionados de N, O, o S, siendo C los demás átomos del anillo. El término también incluye aquellos radicales donde un heteroátomo dentro del anillo ha sido oxidado o cuaternizado, tales como, por ejemplo, para formar un N-óxido o una sal cuaternaria. 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-alkil-2-piridonilo, pirazinonilo, piridazinonilo, pirimidinonilo, oxazolonoilo, y sus correspondientes N-óxidos, (e.g. piridilo N-óxido, quinolinilo N-óxido), sus sales cuaternarias y similares.

"Heterociclo" o "heterociclilo" significa un radical no aromático cíclico de 3 a 8 átomos de anillo en el cual uno o dos átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, O o S(O)<sub>n</sub>, (donde n es un entero desde 0 hasta 2), siendo los restantes átomos del anillo C donde uno o dos átomos de C están reemplazados opcionalmente con un grupo

carbonilo. El término también incluye aquellos radicales cuyo átomo de nitrógeno del anillo ha sido oxidado o cuaternizado, tal como, por ejemplo, para formar un N-óxido o una sal cuaternaria. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidino, morfolina, piperazina, pirrolidino, oxiranilo, dioxano, 1,3-dioxolanilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolanilo, sulfolanilo, 2-oxazolidonilo, 2-imidazolidonilo, S,S-dioxotiomorfolino, y similares.

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

"Alquilo opcionalmente sustituido, alqueno, alquino, alcoxi o cicloalquilo" significa un grupo alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o cicloalquilo, tal como se define aquí, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo, fenilo, bencilo, haloalquilo, heteroalquilo, halo, ciano, heterociclilo, acilo, -OR (donde R es hidrógeno o alquil), -NRR' (donde R y R' se seleccionan independientemente de, acilo, o alquilo los cuales están sustituidos opcionalmente con hidroxilo, alcoxi, ciano, halo o heterociclilo), -NHCOR (donde R es alquilo los cuales están sustituidos opcionalmente con hidroxilo, alcoxi, ciano, halo o heterociclilo), -NRS(O)<sub>n</sub>R' (donde R es hidrógeno o alquilo, n es un entero que va de 0 a 2; y R' es hidrógeno, alquilo o heteroalquilo, y está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, ciano, halo o heterociclilo), -NRS(O)<sub>n</sub>NR'R" (donde R es hidrógeno o alquilo, n es un entero que va de 0 a 2; y R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo o heteroalquilo y están sustituidos opcionalmente con hidroxilo, alcoxi, ciano, halo o heterociclilo), -S(O)<sub>n</sub>R (donde n es un entero que va de 0 a 2; y R es hidrógeno, alquilo o heteroalquilo y está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, ciano, halo o heterociclilo), -S(O)<sub>n</sub>NRR' (donde n es un entero que va de 0 a 2; y R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo o heteroalquilo y están sustituidos opcionalmente con hidroxilo, alcoxi, ciano, halo o heterociclilo), -COOR, - (alquilen)COOR (donde R es hidrógeno o alquil), -CONR'R" o - (alquilen)CONR'R" (donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo, o forman juntos un anillo heterociclilo con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados).

"Ariilo opcionalmente sustituido, heteroarilo o heterociclilo" significa un anillo ariilo, heteroarilo o heterociclilo como se definió más arriba, el cual está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo, fenilo, bencilo, haloalquilo, heteroalquilo, halo, ciano, acilo, -OR (donde R es hidrógeno o alquil), -NRR' (donde R y R' se seleccionan independientemente de, alquilo o acilo), -NHCOR (donde R es alquil), -NRS(O)<sub>n</sub>R' (donde R es hidrógeno o alquilo, n es un entero que va de 0 a 2 y R' es hidrógeno, alquilo o heteroalquilo), -NRS(O)<sub>n</sub>NR'R" (donde R es hidrógeno o alquilo, n es un entero que va de 0 a 2 y R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo o heteroalquilo), -S(O)<sub>n</sub>R (donde n es un entero que va de 0 a 2 y R es hidrógeno, alquilo o heteroalquilo), -S(O)<sub>n</sub>NRR' (donde n es un entero que va de 0 a 2 y R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo o heteroalquilo), -COOR, - (alquilen)COOR (donde R es hidrógeno o alquil), -CONR'R" o - (alquilen)CONR'R" (donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo).

"Heteroalquilo" significa un radical alquilo como se definió más arriba, que porta uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OR<sup>c</sup> en donde R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo o acilo, o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> forman juntos un grupo heterocicloamino. 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 más arriba, que porta uno o dos sustituyentes seleccionados de -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OR<sup>c</sup> o -S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup> en donde R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo, y R<sup>d</sup> es alquilo o -NRR' (donde R y R' son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo). Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 3-hidroxipropanilo, 3-aminoprop-1-enilo, 2-aminosulfonilprop-1-enilo, 2-metilsulfonilprop-1-enilo, y similares.

"Heteroalquino" significa un radical alquino como se definió más arriba, que porta uno o dos sustituyentes seleccionados de NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OR<sup>c</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup> o -S(O)<sub>n</sub>NRR' (donde R y R' son independientemente uno de otro hidrógeno o alquil) en donde R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo, y R<sup>d</sup> es alquilo y n es un entero que va de cero a dos. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 3-hidroxipropanilo, 3-dimetilaminoprop-1-enilo y similares.

"Heteroalcoxi" significa un radical -OR donde R es un grupo heteroalquilo como se definió más arriba, e.g., 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, 2-aminoetoxi, y similares.

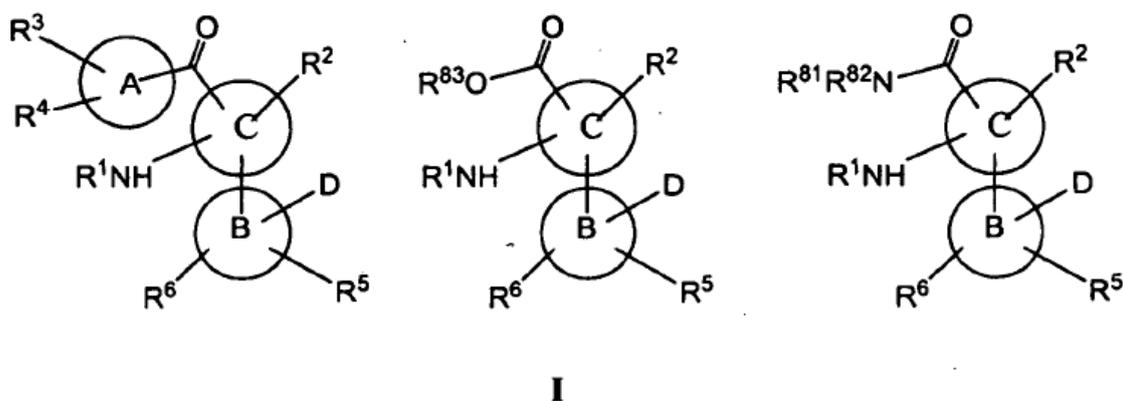
"Heteroalquilamino" significa un radical -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo, y R<sup>b</sup> es un grupo heteroalquilo como se definió más arriba, e.g., 2-hidroxietilamino, 3-dimetilaminopropilamino, y similares.

- "Heterociclilalquilo opcionalmente sustituido" significa un radical  $-R^aR^b$  donde  $R^a$  es un grupo alquileo, y  $R^b$  es un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido como se definió más arriba e.g., 2-(morfolin-4-il)etilo, 3-(piperidin-1-il)-2-metilpropilo, y similares.
- 5 "Heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido" significa un radical  $-R^aR^b$  donde  $R^a$  es un grupo alquenileno y  $R^b$  es un grupo opcionalmente sustituido como se definió más arriba e.g., 3-(morfolin-4-il)prop-1-enilo, 3-(piperidin-1-il)prop-1-enilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-enilo, y similares.
- "Heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido" significa un radical  $-R^aR^b$  donde  $R^a$  es un grupo alquinilo y  $R^b$  es un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido como se definió más arriba e.g., 3-(morfolin-4-il)prop-1-inilo, 3-(piperidin-1-il)prop-1-inilo, y similares.
- 10 "Heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido" significa un radical  $-OR$  donde  $R$  es un grupo heterociclilalquilo opcionalmente sustituido como se definió más arriba, e.g., 2-(morfolin-4-il)-etoxi, 3-(piperazin-1-il)propoxi, 2-[2-oxopirrolidin-1-il] etoxi, y similares.
- "Heterociclilalquilamino opcionalmente sustituido" significa un radical  $-NR^aR^b$  donde  $R^a$  es hidrógeno o alquilo y  $R^b$  es un heterociclilalquilo opcionalmente sustituido.
- 15 "Heteroaralquilo opcionalmente sustituido" significa un radical  $-OR^a$  donde  $R^a$  es un radical heteroaralquilo e.g. 2-(piridin-3-il)etoxi, 2-[3(2H)-piridazon-1-il]etoxi y similares.
- "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia subsecuentemente descrito puede no ocurrir necesariamente, y que la descripción incluye instancias donde el evento o circunstancia ocurre e instancias en las cuales no. Por ejemplo, un "grupo arilo opcionalmente mono o disustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede no necesariamente estar presente, y la descripción incluye situaciones donde el grupo arilo es mono o disustituido con un grupo alquilo y situaciones donde el grupo heterociclo no está sustituido con el grupo alquilo.
- 20 "Grupo protector de amino" se refiere a aquellos grupos orgánicos que están previstos para proteger átomos de nitrógeno contra reacciones indeseables durante procedimientos sintéticos, por ejemplo, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), tert-butoxicarbonilo (Boc), trifluoroacetilo, y similares.
- 25 A lo largo de la especificación, pueden escogerse grupos y sustituyentes de los mismos por una persona experimentada en el campo con el fin de proveer unidades estructurales y compuestos estables. También se entiende que los grupos químicos, tal como se describen aquí, pueden ser sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, según sea apropiado y deseado.
- 30 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos aquí descritos; bien sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de compuestos descritos aquí abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Abarca las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse mediante métodos físicos tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación mediante cromatografía de columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos mediante métodos convencionales tales como, por ejemplo, formación de sales con un ácido ópticamente activo seguida por cristalización.
- 35 Los compuestos aquí descritos también pueden tener formas de profármacos. Cualquier compuesto que sea convertido in vivo para proveer el agente bioactivo es un profármaco. En la técnica se conocen bien diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados profármacos, véase, por ejemplo:
- 40 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. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design y Development, edited by Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Chapter 5, "Design y 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 se incorpora aquí como referencia.
- 45 Tal como se utiliza aquí, tratamiento significa cualquier forma en la cual uno o más de los síntomas de una enfermedad o trastorno se mejoran o de otra forma se alteran beneficiosamente. El tratamiento también abarca cualquier uso farmacéutico de los compuestos y composiciones presentes, tal como el uso para tratar enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38, o enfermedades o trastornos en los cuales la actividad de la quinasa p38, incluyendo la actividad de la p38 $\alpha$  y p38 $\beta$  está implicada.

Tal como se utiliza aquí, la mejora de los síntomas de un trastorno particular por administración de un compuesto o composición farmacéutica en particular se refiere a cualquier disminución, bien sea permanente o temporal, durable o transiente que pueda ser atribuida o asociada con la administración de la composición.

5 Tal como se utiliza aquí,  $IC_{50}$  se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de prueba particular que alcance un 50% de inhibición de una respuesta máxima, tal como la modulación de la actividad de la quinasa p38a, en una prueba que mide tal respuesta.

Los compuestos aquí descritos para uso en la composición y métodos son activos en pruebas que miden la actividad de la quinasa p38, incluyendo, pero no limitándose a, actividad de quinasa p38 $\alpha$  y p38 $\beta$ . En una realización, los compuestos descritos aquí tienen las fórmulas I:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la cual es una sal, un solvato o un hidrato del mismo, donde:

$R^1$  es hidrógeno, acilo o  $-P(O)(OH)_2$ ;

$R^2$  es hidrógeno, halo, alquilo o alquiltio;

15

A (el cual corresponde a G en la primera fórmula más arriba) es un arilo, heteroarilo o un anillo heterociclilo opcionalmente fusionado a un anillo fenilo, asumiendo que el anillo heterociclilo está enlazado al grupo carbonilo a través de un átomo de carbono del anillo;

B es un anillo arilo o heteroarilo;

C es a pirazol o imidazol;

20

D es heteroarilo, heteroarilo opcionalmente sustituido o  $-C(O)NR^{80}R^{81}$ , donde  $R^{80}$  y  $R^{81}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, heteroarilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

$R^3$  se selecciona del grupo consistente de:

(a) amino, alquilamino o dialquilamino;

(b) acilamino;

(c) heterociclilo opcionalmente sustituido;

25

(d) arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

(e) heteroalquilo;

(f) heteroalquenilo;

(g) heteroalquinilo;

- (h) heteroalcoxi;
- (i) heteroalquilamino;
- (j) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;
- (k) heterociclilaalquenilo opcionalmente sustituido;
- 5 (l) heterociclilaalquinilo opcionalmente sustituido;
- (m) heterociclilalcoxi o heterocicliloxi opcionalmente sustituidos;
- (n) heterociclilalquilamino opcionalmente sustituido;
- (o) heterociclilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido;
- (p) heteroalquilcarbonilo;
- 10 (q)  $-NHSO_2R^6$  donde  $R^6$  es alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;
- (r)  $-NHSO_2NR^7R^8$  donde  $R^7$  y  $R^8$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- (s)  $-Y-(alquilen)-R^9$  donde: Y es un enlace sencillo,  $-O-$ ,  $-NH-$  o  $-S(O)n-$  (donde n es un entero que va de 0 a 2); y  $R^9$  es halo, ciano, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-COOH$ ,  $-COR^{10}$ ,  $-COOR^{11}$ ,  $-CONR^{12}R^{13}$ ,  $-SO_2R^{14}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-NHSO_2R^{17}$  o  $-NHSO_2NR^{18}R^{19}$ , donde
- 15  $R^{10}$  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 de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- (u)  $-C(=NR^{20})(NR^{21}R^{22})$  donde  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  y  $R^{22}$  representa independientemente hidrógeno, alquilo o hidroxilo, o  $R^{20}$  y  $R^{21}$  son juntos  $-(CH_2)_n-$  donde n es 2 o 3 y  $R^{22}$  es hidrógeno o alquilo;
- 20 (u)  $-NHC(X)NR^{23}R^{24}$  donde X es  $-O-$  o  $-S-$ , y  $R^{23}$  y  $R^{24}$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- (v)  $-CONR^{25}R^{26}$  donde  $R^{25}$  y  $R^{26}$  representa independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, o  $R^{25}$  y  $R^{26}$  junto con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 25 (w)  $-S(O)nR^{27}$  donde n es un entero que va de 0 a 2, y  $R^{27}$  es alquilo, heteroalquilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido o  $-NR^{28}R^{29}$  donde  $R^{28}$  y  $R^{29}$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- (x) cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo y cicloalquilalquinilo, todos sustituidos opcionalmente con alquilo, halo, hidroxilo o amino;
- (y) arilaminoalquileno o heteroarilaminoalquileno;
- 30 (z) Z-alquilen- $NR^{30}R^{31}$  o Z-alquilen- $OR^{32}$  donde Z es  $-NH-$ ,  $-N(\text{alquilo inferior})-$  o  $-O-$ , y  $R^{30}$ ,  $R^{31}$  y  $R^{32}$  son independientemente uno de otro, alquilo o heteroalquilo;
- (aa)  $-OC(O)-alquilen-CO_2H$  o  $-OC(O)-NR'R''$  (donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo);
- (bb) heteroarilalquenileno o heteroarilalquinileno;
- (cc) hidrógeno;
- (dd) halo;
- 35 (ee) pseudohalo;
- (ff) hidroxilo;

(gg) alcoxi opcionalmente sustituido;

(hh)  $C(L)R^{40}$ , donde L es O, S o  $NR^{55}$ ;  $R^{40}$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $C(L)R^{56}$ , halo pseudohalo,  $OR^{55}$ ,  $SR^{55}$ ,  $NR^{57}R^{58}$  o  $SiR^{52}R^{53}R^{54}$ ; donde  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  y  $R^{54}$  se seleccionan como en (i) o (ii) como sigue (i)  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  y  $R^{54}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{55}$  o  $NR^{62}R^{63}$ ; o (ii) cualesquiera dos de  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  y  $R^{54}$  forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo; y el otro se selecciona como en (i);  $R^{55}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo;  $R^{56}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{55}$  o  $NR^{64}R^{65}$ , donde  $R^{64}$  y  $R^{65}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{66}$  o  $NR^{62}R^{63}$ , o  $R^{64}$  y  $R^{65}$  forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo, donde  $R^{66}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo;  $R^{57}$  y  $R^{58}$  se seleccionan como en (i) o (ii) como sigue (i)  $R^{57}$  y  $R^{58}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{55}$ ,  $NR^{67}R^{68}$  o  $C(L)R^{69}$ , donde  $R^{67}$  y  $R^{68}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo, o forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo; y  $R^{69}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{70}$  o  $NR^{62}R^{63}$ , donde  $R^{70}$  es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo; o (ii)  $R^{17}$  y  $R^{58}$  forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo;  $R^{62}$  y  $R^{63}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, o  $R^{62}$  y  $R^{63}$  forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo; y

(ii) alquilo opcionalmente sustituido;

(jj) ciano;

25  $R^4$  se selecciona del grupo consistente de:

(a) hidrógeno;

(b) halo;

(c) alquilo;

(d) alcoxi; y

30 (e) hidroxilo;

$R^5$  se selecciona del grupo consistente de

(a) hidrógeno;

(b) halo;

(c) alquilo;

35 (d) haloalquilo;

(e) tioalquilo;

(f) hidroxilo;

(g) amino;

(h) alquilamino;

40 (i) dialquilamino;

(j) heteroalquilo;

- (k) heterociclo opcionalmente sustituido;
- (l) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;
- (m) heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido;
- (n) alquilsulfonilo;

5 (o) aminosulfonilo, mono-alquilaminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo;

(p) heteroalcoxi; y

(q) carboxi;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo consistente de:

(a) hidrógeno;

10 (b) halo;

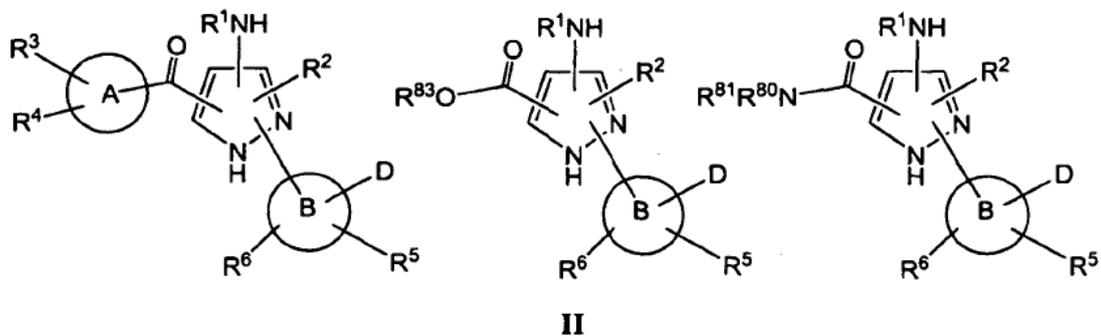
(c) alquilo; y

(d) alcoxi.

En otra realización, C es un anillo imidazol.

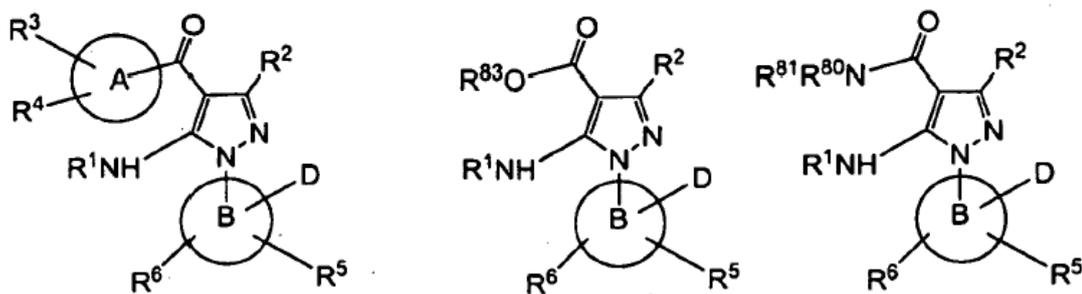
En otra realización, C es un anillo pirazol.

15 Donde C es un anillo pirazol, los compuestos descritos aquí tienen las fórmulas II:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la cual es una sal, un solvato o un hidrato del mismo, donde las variables son como se definieron aquí en otro lugar. En este caso, el hidrógeno del grupo NH del anillo puede ser reemplazado por uno de los sustituyentes mostrados en la estructura (i.e., -C(O)-A(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), -R<sup>2</sup>, o -B(D)(R<sup>6</sup>)(R<sup>5</sup>)). A corresponde a G en la primera fórmula más arriba.

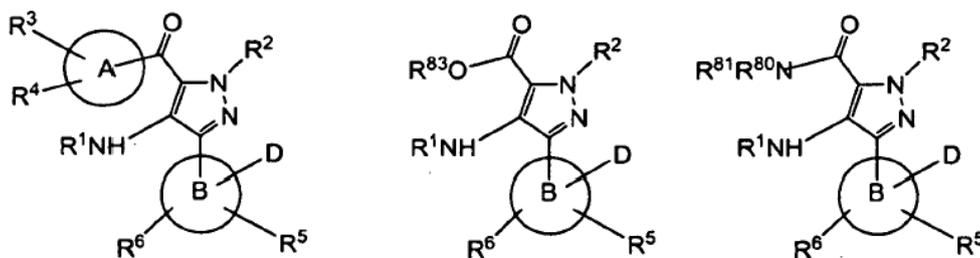
En otro caso, los compuestos descritos aquí tienen las fórmulas III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la cual es una sal, un solvato o un hidrato de los mismos, donde las variables son como se definieron aquí en otro lugar. A corresponde a G en la primera fórmula más arriba.

En otro caso, los compuestos descritos aquí tienen las fórmulas IV:

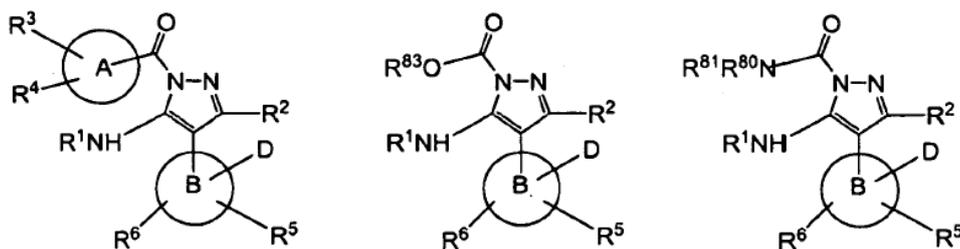


IV

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la cual es una sal, un solvato o un hidrato de los mismos, donde las variables son como se definieron aquí en otro lugar. A corresponde a G en la primera fórmula más arriba.

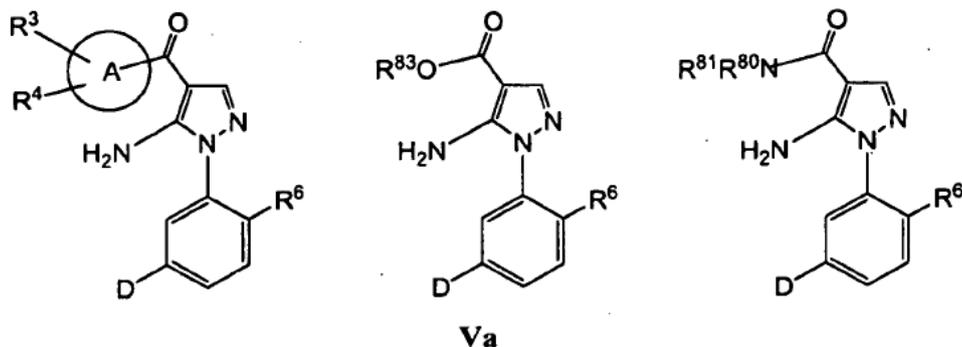
En otro caso, los compuestos descritos aquí tienen las fórmulas V:



V

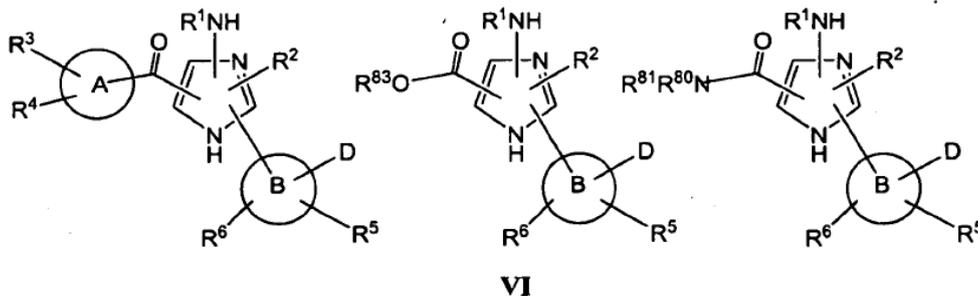
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la cual es una sal, un solvato o un hidrato de los mismos, donde las variables son como se definieron aquí en otro lugar. A corresponde a G en la primera fórmula más arriba.

En otro caso, los compuestos descritos aquí tienen las fórmulas Va:



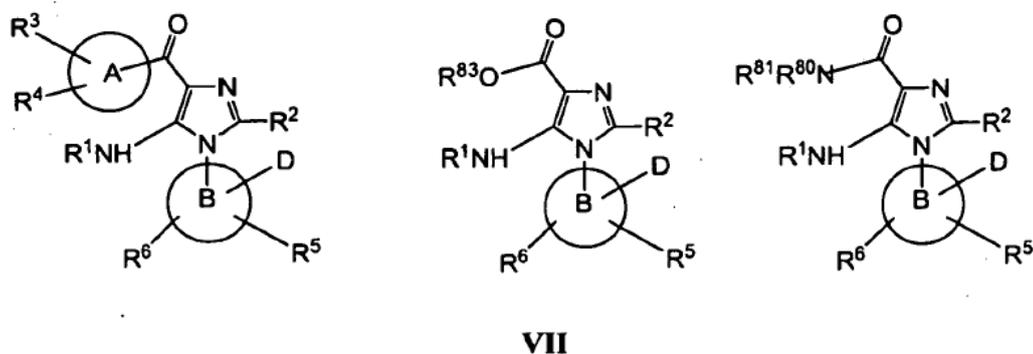
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la cual es una sal, un solvato o un hidrato de los mismos, en donde D, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>6</sup> son como se definieron aquí en otro lugar. A corresponde a G en la primera fórmula más arriba.

- 5 En otra realización, los compuestos son compuestos basados en imidazol de las fórmulas VI:



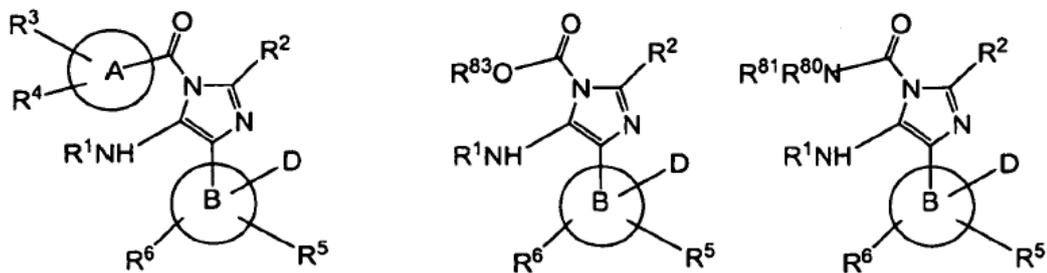
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, la cual es una sal, un solvato o un hidrato de los mismos, donde las variables son como se definieron aquí en otro lugar. En esta realización, el hidrógeno del grupo NH del anillo puede ser reemplazado por uno de los sustituyentes mostrados en la estructura (i.e., -C(O)-A(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), -R<sup>2</sup>, o -B(D)(R<sup>6</sup>)(R<sup>5</sup>)). A corresponde a G en la primera fórmula más arriba.

En otra realización, los compuestos descritos aquí tienen las fórmulas VII:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, la cual es una sal, un solvato o un hidrato de los mismos, donde las variables son como se definieron aquí en otro lugar. A corresponde a G en la primera fórmula más arriba.

- 15 En otra realización, los compuestos descritos aquí tienen las fórmulas VIII:



## VIII

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, el cual es una sal, un solvato de un hidrato del mismo, donde las variables son como de definen aquí en otros lugares. A corresponde a G en la primera fórmula anterior.

- 5 En otras realizaciones, los compuestos para uso en las composiciones y métodos descritos aquí tienen las fórmulas anteriores, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $R^1$  es hidrógeno. En otra realización,  $R^2$  es hidrógeno o alquilo inferior. En otra realización,  $R^2$  es hidrógeno.

- 10 En otra realización, G es  $OR^{83}$  o  $NR^{80}R^{81}$ . En otra realización,  $R^{83}$  es alquilo o cicloalquilo. En otra realización,  $R^{83}$  es alquilo. En otra realización,  $R^{83}$  es etilo. En otra realización,  $R^{80}$  y  $R^{81}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo. En otra realización,  $R^{80}$  y  $R^{81}$  son cada uno independientemente hidrógeno o cicloalquilo. En otra realización,  $R^{80}$  y  $R^{81}$  son cada uno independientemente hidrógeno o ciclohexilo. En otra realización, G es  $NH_2$  o  $NH(\text{ciclohexilo})$ .

- 15 En otra realización, G es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo o heterociclilo opcionalmente fusionados con fenilo, y está sustituido con  $R^3$  y  $R^4$ , asumiendo que el anillo heterociclilo está enlazado al grupo carbonilo a través de un átomo de carbono del anillo. En otra realización, G es fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo o bencilo, y está sustituido con  $R^3$  y  $R^4$ . En otra realización, G es fenilo y está sustituido con  $R^3$  y  $R^4$ .

En otra realización, A (el cual corresponde a G en la primera fórmula más arriba) es un anillo arilo. En otra realización, A es un anillo fenilo.

En otra realización, B es un anillo arilo. En otra realización, B es un anillo fenilo.

- 20 En otra realización, D es  $-C(O)NR^{80}R^{81}$ . En otra realización,  $R^{80}$  y  $R^{81}$  son cada uno independientemente hidrógeno, cicloalquilo o alcoxi. En otra realización,  $R^{80}$  es hidrógeno. En otra realización,  $R^{81}$  es cicloalquilo o alcoxi. En otra realización,  $R^{81}$  es  $C_{3-6}$ cicloalquilo o  $C_{1-6}$ alcoxi. En otra realización,  $R^{81}$  es ciclopropilo o metoxi.

En otra realización, D es heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra realización, D es triazolilo opcionalmente sustituido. En otra realización, D es 1,2,4-triazol-3-ilo.

- 25 En otra realización,  $R^3$  es hidrógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, C(L)  $R^{40}$ , halo, pseudohalo o  $OR^{41}$ ; donde L es O, S o  $NR^{55}$ ;  $R^{40}$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, C(L) $R^{56}$ , halo pseudohalo,  $OR^{55}$ ,  $SR^{55}$ ,  $NR^{57}R^{58}$  o  $SiR^{52}R^{53}R^{54}$ ;  $R^{41}$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, C(L) $R^{59}$   $NR^{60}R^{61}$  o  $SiR^{52}R^{53}R^{54}$ , donde  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  y  $R^{54}$  se seleccionan como en (i) o (ii) como sigue (i)  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  y  $R^{54}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{55}$  o  $NR^{62}R^{63}$ , o (ii) cualesquiera dos de  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  y  $R^{54}$  forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo; y el otro se selecciona como en (i);  $R^{55}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo;  $R^{56}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{55}$  o  $NR^{64}R^{65}$ ; donde  $R^{64}$  y  $R^{65}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{66}$  o  $NR^{62}R^{63}$ , o  $R^{64}$  y  $R^{65}$  forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo, donde  $R^{66}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo;  $R^{57}$  y  $R^{58}$  se seleccionan como en (i) o (ii) como sigue (i)  $R^{57}$  y  $R^{58}$  son cada uno independientemente

5 hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR<sup>55</sup>, NR<sup>67</sup>R<sup>68</sup> o C(L)R<sup>69</sup>, donde R<sup>67</sup> y R<sup>68</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo, o forman juntos alqueno, alqueno, alquino, heteroalqueno; y R<sup>69</sup> es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR<sup>70</sup> o NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, donde R<sup>70</sup> es alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo; o (ii) R<sup>57</sup> y R<sup>58</sup> forman juntos alqueno, alqueno, alquino, heteroalqueno; R<sup>59</sup> es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR<sup>70</sup> o NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>; R<sup>60</sup> y R<sup>61</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo o C(L)R<sup>71</sup>, donde R<sup>71</sup> es alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR<sup>55</sup> o NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>; o R<sup>60</sup> y R<sup>61</sup> forman juntos alqueno, alqueno, alquino, heteroalqueno; R<sup>62</sup> y R<sup>63</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, o R<sup>62</sup> y R<sup>63</sup> forman juntos alqueno, alqueno, alquino, heteroalqueno.

15 En otra realización, R<sup>3</sup> es hidrógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, C(L)R<sup>40</sup>, halo o OR<sup>41</sup>. En otra realización, R<sup>3</sup> es hidrógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, C(L)R<sup>40</sup>, yodo, cloro o OR<sup>41</sup>. En otra realización, R<sup>3</sup> es hidrógeno, dioxolano opcionalmente sustituido, metilo opcionalmente sustituido, C(L)R<sup>40</sup>, yodo, cloro o OR<sup>41</sup>. En otra realización, R<sup>3</sup> es hidrógeno, 2-dioxolano, metilo opcionalmente sustituido, C(O)R<sup>40</sup>, yodo, cloro o OR<sup>41</sup>. En otra realización, R<sup>3</sup> es hidrógeno, 2-dioxolano, metilo opcionalmente sustituido, CHO, yodo, cloro o OR<sup>41</sup>. En otra realización, R<sup>3</sup> es hidrógeno.

20 En otra realización, R<sup>3</sup> es metilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R<sup>3</sup> es metilo el cual están sustituidos opcionalmente con heterociclilo, hidroxilo, aralquilamino o heterocicilalquilamino. En otra realización, R<sup>3</sup> es N-morfolinilmetilo, hidroximetilo, N-(2-(3-clorofenil)-1-etil)aminometilo, N-(2-morfolinil-1-etil)aminometilo o 4-piperizinilmetilo.

En otra realización, A es O. En otra realización, R<sup>40</sup> es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo. En otra realización, R<sup>40</sup> es hidrógeno o alquilo. En otra realización, R<sup>40</sup> es hidrógeno.

25 En otra realización, R<sup>41</sup> es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R<sup>41</sup> es hidrógeno, o alquilo opcionalmente sustituido con heterociclilo, arilo, dialquilamino, halo o hidroxilo. En otra realización, R<sup>41</sup> es hidrógeno, o C<sub>1-3</sub>alquilo opcionalmente sustituido con heterociclilo, fenilo, dialquilamino, halo o hidroxilo. En otra realización, R<sup>41</sup> es hidrógeno, 2-(N-morfolinil)et-1-ilo, bencilo, 2-(N,N-di-(2-hidroxilo-1-etil)amino)-1-etilo, 2-bromo-1-etilo, 2,2-dioxolano-4-ilmetilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-etilo o 2,3-dihidroxilo-1-propilo. En otra realización, R<sup>41</sup> es (S)-2,3-dihidroxilo-1-propilo.

En otra realización, R<sup>4</sup> es hidrógeno. En otra realización, R<sup>5</sup> es alquilo. En otra realización R<sup>5</sup> es metilo. En otra realización, R<sup>6</sup> es hidrógeno.

35 En otra realización, los compuestos para uso en las composiciones y métodos descritos aquí tienen las fórmulas anteriores, incluyendo las fórmulas I-VIII, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, el cual es una sal, un solvato o un hidrato de los mismos, donde:

R<sup>1</sup> es hidrógeno, acilo o -P(O)(OH)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halo, alquilo o alquino;

40 A (que corresponde a G en la primera fórmula más arriba) es un arilo, heteroarilo o un anillo heterociclilo opcionalmente fusionado a un anillo fenilo asumiendo que el anillo heterociclilo está enlazado al grupo carbonilo a través de un átomo de carbono del anillo;

B es un anillo arilo o heteroarilo;

D es heteroarilo, heteroarilo opcionalmente sustituido o -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>81</sup> (donde R<sup>80</sup> y R<sup>81</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, heteroarilo o heteroarilo opcionalmente sustituido);

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo consistente de:

45 (a) amino, alquilamino o dialquilamino;

(b) acilamino;

(c) heterociclilo opcionalmente sustituido;

- (d) arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;
- (e) heteroalquilo;
- (f) heteroalquenilo;
- (g) heteroalquinilo;
- 5 (h) heteroalcoxi;
- (i) heteroalquilamino; (j) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;
- (k) heterociclilaalquenilo opcionalmente sustituido;
- (l) heterociclilaalquinilo opcionalmente sustituido;
- (m) heterociclilalcoxi o heterocicliloxi opcionalmente sustituidos;
- 10 (n) heterociclilalquilamino opcionalmente sustituido;
- (o) heterociclilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido;
- (p) heteroalquilcarbonilo;
- (q)  $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$  donde  $\text{R}^6$  es alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;
- (r)  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$  donde  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- 15 (s)  $-\text{Y}-(\text{alquilen})-\text{R}^9$  donde: Y es un enlace sencillo,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NH}-$  o  $-\text{S}(\text{O})_n$  (donde n es un entero que va de 0 a 2); y  $\text{R}^9$  es ciano, heteroarilo 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  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ , donde  $\text{R}^{10}$  es alquilo o heterociclo opcionalmente sustituido,  $\text{R}^{11}$  es alquilo, y  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$ ,  $\text{R}^{18}$  y  $\text{R}^{19}$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- (t)  $-\text{C}(\text{=NR}^{20})(\text{NR}^{21}\text{R}^{22})$  donde  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$  y  $\text{R}^{22}$  representa independientemente hidrógeno, alquilo o hidroxilo, o  $\text{R}^{20}$  y  $\text{R}^{21}$  son juntos  $-(\text{CH}_2)_n-$  donde n es 2 o 3 y  $\text{R}^{22}$  es hidrógeno o alquilo;
- 20 (u)  $-\text{NHC}(\text{X})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$  donde X es  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ , y  $\text{R}^{23}$  y  $\text{R}^{24}$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- (v)  $-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$  donde  $\text{R}^{25}$  y  $\text{R}^{26}$  representa independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, o  $\text{R}^{25}$  y  $\text{R}^{26}$  junto con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 25 (w)  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{27}$  donde n es un entero que va de 0 a 2, y  $\text{R}^{27}$  es alquilo, heteroalquilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido o  $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$  donde  $\text{R}^{28}$  y  $\text{R}^{29}$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- (x) cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo y cicloalquilalquinilo, todos sustituidos opcionalmente con alquilo, halo, hidroxilo o amino;
- 30 (y) arilaminoalquileno o heteroarilaminoalquileno; (z) Z-alquilen- $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$  o Z-alquilen- $\text{OR}^{32}$  donde Z es  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo inferior})-$  o  $-\text{O}-$ , y  $\text{R}^{30}$ ,  $\text{R}^{31}$  y  $\text{R}^{32}$  son independientemente uno de otro, alquilo o heteroalquilo;
- (aa)  $-\text{OC}(\text{O})-\text{alquilen}-\text{CO}_2\text{H}$  o  $-\text{OC}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$
- (donde  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  son independientemente hidrógeno o alquilo; y
- (bb) heteroarilalquenileno o heteroarilalquinileno;
- 35  $\text{R}^4$  se selecciona del grupo consistente de:
- (a) hidrógeno;

- (b) halo;
  - (c) alquilo;
  - (d) alcoxi; y
  - (e) hidroxí;
- 5 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo consistente de
- (a) hidrógeno;
  - (b) halo;
  - (c) alquilo;
  - (d) haloalquilo;
- 10 (e) tioalquilo;
- (f) hidroxí;
  - (g) amino;
  - (h) alquilamino;
  - (i) dialquilamino;
- 15 (j) heteroalquilo;
- (k) heterociclo opcionalmente sustituido;
  - (l) heterocicilalquilo opcionalmente sustituido;
  - (m) heterocicilalcoxi opcionalmente sustituido;
  - (n) alquilsulfonilo;
- 20 (o) aminosulfonilo, mono-alquilaminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo;
- (p) heteroalcoxi; y
  - (q) carboxi;
- R<sup>6</sup> se selecciona del grupo consistente de:
- (a) hidrógeno;
- 25 (b) halo;
- (c) alquilo; y
  - (d) alcoxi;
- isómeros individuales, mezclas de isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- En otra realización, los compuestos son aquellos en donde:
- 30 R<sup>1</sup> es hidrógeno o acilo;

$R^2$  es hidrógeno o alquilo;

A (el cual corresponde a G en la primera fórmula más arriba) es un anillo arilo o heteroarilo. En otra realización, los compuestos son aquellos en donde:

$R^1$  es hidrógeno, acilo o  $-P(O)(OH)_2$ ;

5  $R^2$  es hidrógeno, halo, alquilo o alquiltio;

A (el cual corresponde a G en la primera fórmula más arriba) es un arilo, heteroarilo o un anillo heterociclilo opcionalmente fusionado a un anillo fenilo asumiendo que el anillo heterociclilo está enlazado al grupo carbonilo a través de un átomo de carbono del anillo;

B es un anillo arilo o heteroarilo;

10  $R^3$  se selecciona del grupo consistente de:

(a) amino;

(b) acilamino;

(c) heterociclo opcionalmente sustituido;

(d) heteroarilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, alquilo o alcoxi;

15 (e) heteroalquilo;

(f) heteroalquenilo;

(g) heteroalquinilo;

(h) heteroalcoxi

(i) heteroalquilamino; (j) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

20 (k) heterociclilaalquenilo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclilaalquinilo opcionalmente sustituido;

(m) heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido;

(n) heterociclilalquilamino opcionalmente sustituido;

(o) heterociclilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido;

25 (p) heteroalquilcarbonilo;

(q)  $-NHSO_2R^6$  donde  $R^6$  es alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

(r)  $-NHSO_2NR^7R^8$  donde  $R^7$  y  $R^8$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;

30 (s)  $-Y-(alquilen)-R^9$  donde: Y es un enlace sencillo,  $-O-$ ,  $-NH-$  o  $-S(O)n-$  (donde n es un entero que va de 0 a 2); y  $R^9$  es ciano, heteroarilo,  $-COOH$ ,  $-COR^{10}$ ,  $-COOR^{11}$ ,  $-CONR^{12}R^{13}$ ,  $-SO_2R^{14}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-NHSO_2R^{17}$  o  $-NHSO_2NR^{18}R^{19}$  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 de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;

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

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

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

5 (w)  $-\text{S(O)}_n\text{R}^{27}$  donde n es un entero que va de 0 a 2, y  $\text{R}^{27}$  es alquilo, heteroalquilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido o  $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$  donde  $\text{R}^{28}$  y  $\text{R}^{29}$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;

$\text{R}^4$  se selecciona del grupo consistente de:

(a) hidrógeno;

(b) halo;

(c) alquilo; y

10 (d) alcoxi;

$\text{R}^5$  se selecciona del grupo consistente de:

(a) hidrógeno;

(b) halo;

(c) alquilo;

15 (d) haloalquilo;

(e) tioalquilo;

(f) hidroxilo;

(g) amino;

(h) alquilamino;

20 (i) dialquilamino;

(j) heteroalquilo;

(k) heterociclo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido; y

(m) heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido;

25  $\text{R}^6$  se selecciona de un grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halo;

(c) alquilo; y

(d) alcoxi.

30 En otra realización los compuestos son aquellos donde  $\text{R}^3$  es:

(a) heterociclilo opcionalmente sustituido;

(b) arilo o heteroarilo ambos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de halo, alquilo, amino, alcoxi, carboxi, alcoxi carbonilo inferior,  $\text{SO}_2\text{R}'$  (donde  $\text{R}'$  es alquil) o  $-\text{O}_2\text{NHR}''$  (donde  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  son independientemente hidrógeno o alquilo);

(c) heteroalquilo;

5 (d) heteroalquenilo;

(e) heteroalquilamino;

(f) heteraloxi

(g) heterociclicilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicliciloxi;

(h) heterociclicilalquenilo opcionalmente sustituido;

10 (i) heterociclicilalquinilo opcionalmente sustituido;

(j) heterociclicilalcoxi opcionalmente sustituido;

(k) heterociclicilalquilamino opcionalmente sustituido;

(l) heterociclicilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido:

15 (s)  $-\text{Y}-(\text{alquilen})-\text{R}^9$  donde Y es un enlace sencillo,  $-\text{O}$  o  $-\text{NH}-$  y  $\text{R}^9$  es heteroarilo opcionalmente sustituido,  $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{14}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$  o  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$  donde  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$ ,  $\text{R}^{18}$  y  $\text{R}^{19}$  son independientemente uno de otro heteroalquilo; hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;

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

(m) arilaminoalquileno o heteroarilaminoalquileno; o

20 (n)  $\text{Z}-\text{alquilen}-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$  donde Z es  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}(\text{alquil})-$  o  $-\text{O}-$ , y  $\text{R}^{30}$  y  $\text{R}^{31}$  son independientemente uno de otro, alquilo o heteroalquilo.

En aun otra realización, los compuestos son aquellos donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  are hidrógeno y B es fenilo. En una realización adicional, los compuestos son aquellos en donde  $\text{R}^4$  es hidrógeno y  $\text{R}^5$  es halo o alquilo. En otra realización, los compuestos son aquellos en donde  $\text{R}^5$  es cloro, fluoro o metilo y  $\text{R}^6$  es hidrógeno, cloro, fluoro, metilo o metoxi. En otra realización, los compuestos son aquellos en donde  $\text{R}^3$  es heteroarilo opcionalmente sustituido.

25

En aun otra realización, los compuestos son aquellos en donde  $\text{R}^3$  es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, Noxidopiridin-2-ilo, N-oxidopiridin-3-ilo, Noxidopiridin-4-ilo o piridon-2-ilo, todos opcionalmente sustituido. En una realización adicional, los compuestos son aquellos en donde  $\text{R}^3$  está en la posición 3. En aun otra realización, los compuestos son aquellos en donde  $\text{R}^5$  es 4-F o 2-Me, y  $\text{R}^6$  es hidrógeno. En otra realización, los compuestos son aquellos en donde  $\text{R}^3$  está opcionalmente sustituido fenilo.

30

En una realización adicional, los compuestos son aquellos en donde  $\text{R}^3$  es 3-sulfamoilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 3-carboxifenilo o 3-etoxicarbonilfenilo. En aun otra realización, los compuestos son aquellos en donde  $\text{R}^5$  es 4-F y  $\text{R}^6$  es hidrógeno.

En otra realización, los compuestos son aquellos en donde  $\text{R}^3$  es:

35 (a) heteroalquilo;

(b) heteroalcoxi;

(c) heteroalquilamino;

(d) heterociclicilalquilo opcionalmente sustituido;

(e) heterociclicilalcoxi opcionalmente sustituido;

(f) heterociclilalquilamino opcionalmente sustituido;

(g) Y-(alquilen)-R<sup>9</sup> donde Y es un enlace sencillo, -O- o -NH- y R<sup>9</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> o -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> donde R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo o heteroalquilo; o

5 (h) Z-alquilen-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup> donde Z es -NH-, -N(alquil)- o -O-, y R<sup>30</sup> y R<sup>31</sup> son independientemente uno de otro, alquilo o heteroalquilo.

En una realización adicional, los compuestos son aquellos en donde R<sup>3</sup> es heteroalquilo. En otra realización, los compuestos son aquellos en donde R<sup>3</sup> está en la posición 3 y se selecciona del grupo consistente de 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 2-dimetilaminoetilamino, 3-dimetilaminopropilamino, hidroximetilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxi-3-metil-1-butilo o 3-hidroxi-butilo. En aun otra realización, los compuestos son aquellos en donde R<sup>5</sup> es 2-F y R<sup>6</sup> es 4-F.

En aun otra realización, los compuestos son aquellos en donde R<sup>5</sup> es 2-Me y R<sup>6</sup> es hidrógeno. En una realización adicional, los compuestos son aquellos en donde R<sup>9</sup> es heteroalcoxi o heteroalquilamino. En aun otra realización, los compuestos son aquellos en donde R<sup>3</sup> está en la posición 3 y se selecciona del grupo consistente de 3-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilaminoetoxi, 2-hidroxietoxi, 2,3-dihidroxi-propoxi, 2-dimetilaminoetilamino y 3-dimetilaminopropilamino.

En aun otra realización, los compuestos son aquellos en donde R<sup>3</sup> es heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido o heterociclilalquilamino opcionalmente sustituido. En aun otra realización, los compuestos son aquellos en donde R<sub>3</sub> está en la posición 3 y se selecciona del grupo consistente de 3-(morfolin-4-il)propoxi, 2-(morfolin-4-il)etoxi, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi, 3-(morfolin-4-il)propilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 4-(morfolin-4-il)butilo, 3-(morfolin-4-il)propilamino, 2-(morfolin-4-il)etilamino, 4-hidroxi-piperidinilmetilo, 2-(S,S-dioxotiamorfolin-4-il)etilo, 3-(S,S-dioxo-tiamorfolin-4-il)propilo y N-metilpiperazinilmetilo.

En una realización adicional, los compuestos son aquellos en donde R<sub>3</sub> es -Y-(alquilen)-R<sub>9</sub> donde Y es un enlace sencillo, -O- o -NH- y R<sub>9</sub> es heteroarilo opcionalmente sustituido, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sub>17</sub> o -NHSO<sub>2</sub>NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub> donde R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub> y R<sub>19</sub> son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo o heteroalquilo. En una realización adicional, los compuestos son aquellos en donde Y es un enlace sencillo y R<sub>9</sub> es -SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub> o -SO<sub>2</sub>NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>.

En una realización adicional, los compuestos son aquellos en donde R<sub>3</sub> es 5-metilsulfonietilo o sulfamoiletilo.

También se provee aquí un compuesto seleccionado del grupo consistente de 5-amino-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(2-morfolin-4-iletexi)benzoil]pirazol, 5-amino-1-(2,4-difluorofenil)-4-[3-(3-morfolin-4-ilpropil)benzoil]pirazol, 5-amino-4-(3-aminobenzoil)-1-(4-fluorofenil)pirazol, 5-amino-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(3-morfolin-4-ilpropil)benzoil]pirazol, 5-amino-4-[3-(2-aminosulfonietil)benzoil]-1-(4-fluorofenil)pirazol, 5-amino-4-(3-acetilaminobenzoil)-1-fenilpirazol, 5-amino-4-[3-(2-aminoetil)benzoil]-1-(4-fluorofenil)pirazol, 5-amino-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(3-morfolin-4-ilpropilamino)benzoil]pirazol, 5-amino-4-[3-(2-aminosulfonietil)benzoil]-1-(4-fluorofenil)pirazol y 5-amino-1-(4-fluorofenil)-4-(3-piridin-3-ilbenzoil)pirazol.

También se provee aquí un compuesto seleccionado del grupo consistente de: 5-amino-1-(2-metilfenil)-4-[3-piridin-3-il]benzoil]pirazol, 5-amino-1-(2-metilfenil)-4-[3-(N-oxidopiridin-3-il)benzoil]pirazol, 5-amino-4-[3-(2,3-dihidroxi-propoxi)benzoil]-1-(4-fluorofenil)pirazol, 5-amino-4-[3-(1,2-dihidroxietil)benzoil]-1-(4-fluorofenil)pirazol, 5-amino-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(sulfamoilbenzoil]pirazol, 5-amino-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(3-hidroxi-3-metilbutil)benzoil]pirazol, 5-amino-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(2-(1-hidroxiciclopentil)etil)benzoil]pirazol, 5-amino-4-[3-(2-metilsulfonietil)benzoil]-1-(4-fluorofenil)pirazol, y 5-amino-1-(2,4-difluorofenil)-4-[3-(2-hidroxietilsulfonil)benzoil]pirazol.

Se provee aquí adicionalmente un compuesto seleccionado de 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-metoxi-4-metil-benzamida; 3-(5-amino-4-benzoilpirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil-benzamida; ácido 3-(5-amino-4-benzoilpirazol-1-il)-4-metil-benzoico; 3-(5-amino-4-benzoilpirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida; ácido 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-4-metil-benzoico; 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida; {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-fenilmetanona; 3-[5-amino-4-(3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroximetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil]-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(4-metil-

benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; y 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida.

- También se provee aquí un compuesto seleccionado de 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -N-metoxi-4-metil- benzamida; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil- benzamida; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil] -1H-pirazol-4-il}-fenil-metanona; 3-(5-amino-4-(3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoil) -pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroximetil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil] -pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; o 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida.

También se selecciona aquí un compuesto seleccionado de:

- 3-[5-Amino-4-[3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-benzoil] -imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[S-Amino-4-(5-cloro-tiofene-2-carbonil)-imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-(3-hidrazinocarbonil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-ciclohexanecarbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-ciclopentanecarbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-fenilacetil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-Amino-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-(3-etilcarbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; y
- 3-[5-Amino-4-(3-isopropilcarbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida.

También se selecciona aquí un compuesto seleccionado de:

- Ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico etil éster;
- ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico etil éster;
- 3-(5-Amino-4-ciclopentanecarbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-(3-hidrazinocarbonil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 3-(5-Amino-4-ciclohexanecarbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida; y
- ciclohexilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

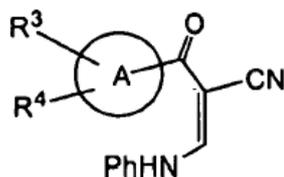
También se selecciona aquí un compuesto seleccionado de:

- amida del ácido 5 -Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metanosulfonil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico etil éster;
- ácido 5-Amino-3-[(3-cloro-bencilcarbamoil)-metoxi]-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico etil éster;

- 3-[5-Amino-4-benzoil-3-(piperidin-4-iloxi)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-benzoil-3-metanosulfonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico etil éster;
- 5 ácido 4-[5-Amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster;
- 3-(5-Amino-4-benzoil-3-metilsulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida; y
- 3-[5-Amino-4-benzoil-3-(2-metoxi-etoxi)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida.
- También se selecciona aquí un compuesto seleccionado de:
- 10 3-[5-Amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -N-metoxi-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil- benzamida;
- ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico;
- 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- ácido 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -4-metil-benzoico;
- 15 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil] -1H-pirazol-4-il}-fenil-metanona;
- 3-[5-amino-4-(3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-amino-4-(3-hidroximetil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 20 3-{5-amino-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil] -pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil] -pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 25 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-ciclohexanecarbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-ciclopentanecarbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-fenilacetil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 30 3-[5-Amino-4-(3-isopropilcarbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-[3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-benzoil] -imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;

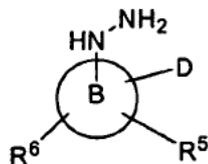
- 3-[5-Amino-4-(3-etilcarbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-(3-metilcarbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-(3-ciclopropilcarbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-(3-ciclopentilcarbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 5 3-[5-Amino-4-[3-(morfolina-4-carbonil)-benzoil] -imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-[3-(ciclopropilmetil-carbamoil)-benzoil] -imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-amino-4-benzoil-3-etoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 10 3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-metoxi-etoxi)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-benciloxi-etoxi)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- ácido 4-[5-amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster;
- 3-[5-amino-4-benzoil-3-(piperidin-4-iloxi)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida, sal de trifluoroacetato;
- 15 3-(5-amino-4-benzoil-3-metilsulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-amino-4-benzoil-3-metanosulfonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico amida;
- ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metanosulfonil-1H-pirazol-4-carboxílico amida;
- y
- 20 ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico etil éster.
- También se provee aquí un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), proceso que involucra las etapas de:

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



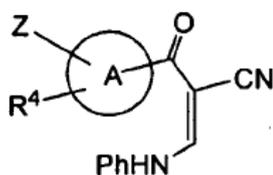
1

- 25 con una hidrazina de fórmula 2:

2

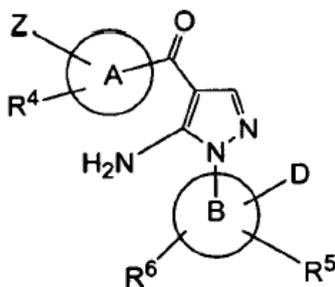
donde  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  are tal como se define aquí para proveer un compuesto de fórmula (I) donde  $R^1$  es hidrógeno;

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

3

5

donde Z es un grupo hidroxilo, nitro o halo y  $R^4$  es tal como se define aquí con una hidrazina de fórmula 2 para proveer un compuesto de fórmula 4:

4

10 seguido por conversión del grupo Z al grupo  $R^3$  deseado para proveer un compuesto de fórmula (I) donde  $R^1$  es hidrógeno;

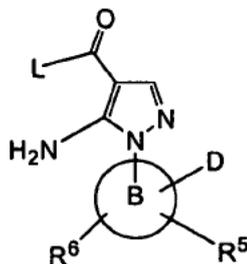
(iii) modificar opcionalmente cualquiera de los grupos  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  o  $R^6$ ;

(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 tratamiento con un ácido;

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

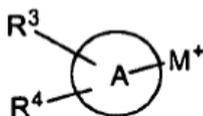
(vi) opcionalmente separar una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de fórmula (I) preparado en las etapas (i) - (v) anteriores, para dar un estereoisómero individual.

También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I), proceso que involucra hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 5:



5

- 5 Donde  $R^5$  y  $R^6$  son como se definió aquí y L es un grupo saliente bajo condiciones de reacción por desplazamiento organometálico, incluyendo, pero no limitándose a, halo, pseudohalo, ariloxi, perfluoroariloxi, N-alcoxi-amino, incluyendo N-metoxiamino, con un reactivo organometálico de fórmula:



- 10 donde  $R^3$  y  $R^4$  son como se definió aquí y M es una unidad estructural metálica que incluye pero no se limita a, un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, un metal de transición, tales como Li, K y Mg, para proveer un compuesto de la fórmula (I), donde  $R^1$  es hidrógeno;

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

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

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

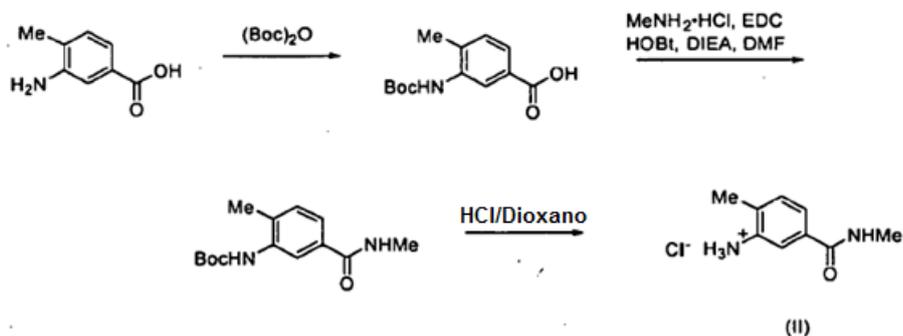
Los compuestos divulgados aquí son puramente a título de ejemplo, y una persona experimentada en la técnica puede preparar fácilmente compuestos de la misma forma tal como se divulga aquí utilizando métodos bien conocidos de síntesis química, incluyendo métodos similares a los ejemplificados aquí.

- 20 Los compuestos descritos aquí pueden prepararse generalmente de acuerdo con los siguientes esquemas y el conocimiento de una persona experimentada en la técnica. Se describen métodos sintéticos adicionales, 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 Solicitud de Patente Internacional No. WO 99/57101, cada una de los cuales se incorpora aquí como referencia.

- 25 Las aminas enlazadas a los sistemas anulares arilo o heteroarilo son útiles como intermedios en la preparación de los compuestos aquí provistos. Hay muchos métodos para preparar tales intermediarios conocidos para una persona experimentada en la técnica de la química orgánica. En los esquemas 1-7 se ilustran varios métodos para preparar aminas útiles en la preparación de los compuestos provistos aquí.

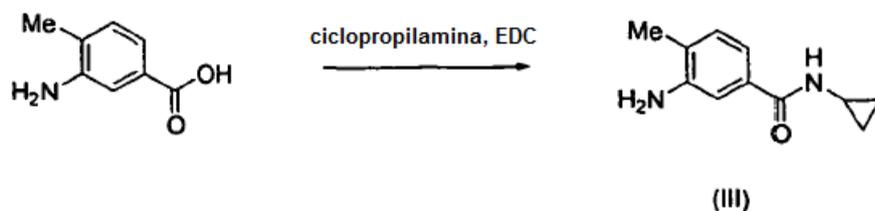
- 30 La anilina sustituida de tipo (II) útil aquí puede prepararse a partir del ácido 3-amino-4-metilbenzoico comercialmente disponible tal como se representa en el Esquema 1, utilizando métodos similares a los divulgados en la publicación de solicitud de Patente internacional No. WO 02/40486. La anilina es protegida por un grupo Boc. Esto es seguido por condensación con metilamina utilizando el agente de acoplamiento EDC y HOBt. El grupo Boc se retira luego mediante HCl en dioxano para dar la anilina sustituida deseada del tipo (II) en forma de una sal de clorhidrato.

Esquema 1



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

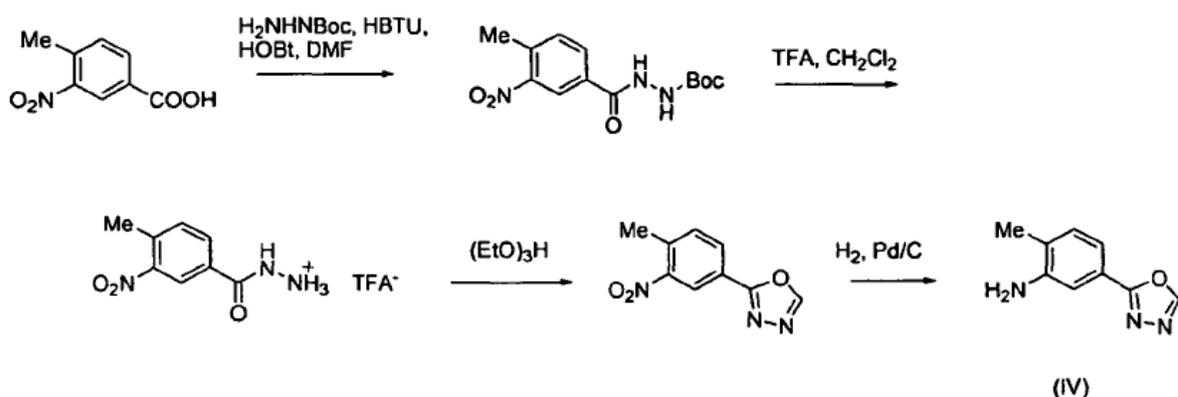
5 Esquema 2



Las anilinas sustituidas del tipo (IV) útiles aquí pueden prepararse a partir de ácido 4-metil-3-nitrobenzoico disponible comercialmente tal como se representa en el Esquema 3, utilizando métodos similares a los divulgados en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO 03/033482. La condensación del ácido con t-butoxi-carbonilhidrazida usando el agente de acoplamiento HBTU y HOBt produce la acil hidrazida protegida. La desprotección con TFA, seguida por condensación con ortoformiato de trietilo produce el nitrotolueno sustituido con oxadiazolilo. La hidrogenación del grupo nitro da la anilina deseado del tipo (IV).

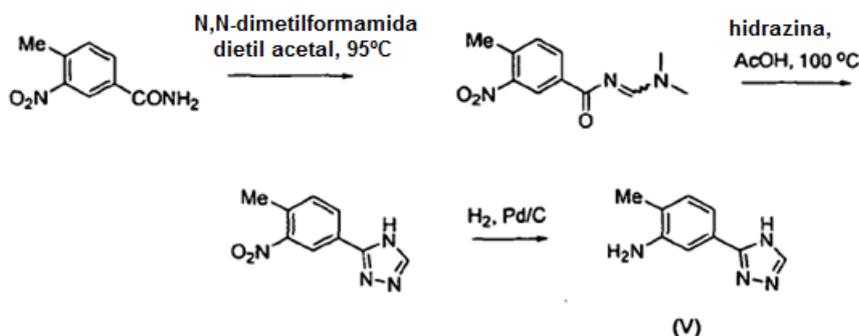
10

Esquema 3



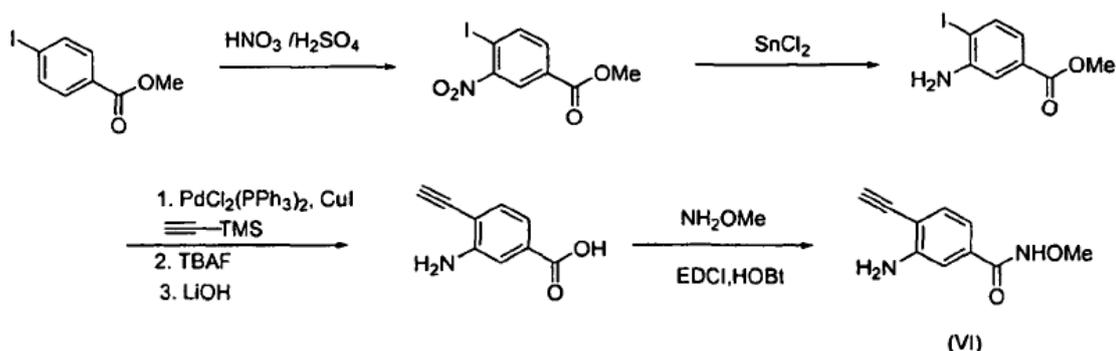
15 Las anilinas sustituidas del tipo (V) útiles aquí pueden prepararse a partir de la 4-metil-3-nitrobenzamida disponible comercialmente tal como se representa en el Esquema 4, utilizando métodos descritos por Han et al. [J. Med. Chem., 41, 2019-2028 (1998)]. La aril carboxamida indicada fue condensada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

20 Esquema 4



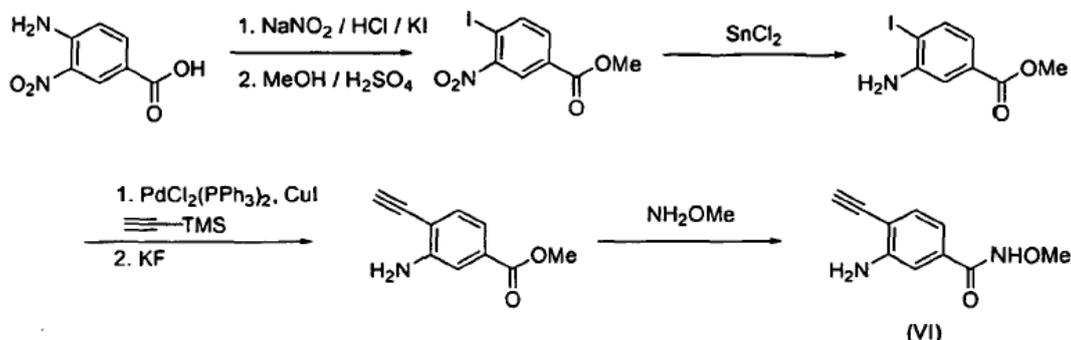
- 5 Las anilinas sustituidas del tipo (VI) útiles aquí pueden prepararse a partir de 4-yodobenzoato de metilo comercialmente disponible tal como se representa en el Esquema 5. La nitración de un precursor aromático seguida por reducción del grupo nitro produce la anilina. El acoplamiento catalizado con paladio con etiniltrimetilsilano, seguido por desililación y saponificación da el ácido aminobenzoico sustituido con etinilo deseado. 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



- 10 Alternativamente, una anilina sustituida de tipo (VI) útil aquí puede prepararse a partir de ácido 4-amino-3-nitrobenzoico tal como se representa en el Esquema 6. La sustitución por yoduro de la sal de arildiazonio, seguida por esterificación con metanol da 4-yodo-3-nitrobenzoato de metilo. El grupo nitro puede reducirse mediante SnCl<sub>2</sub> para dar la anilina deseada. El acoplamiento catalizado con paladio con etiniltrimetilsilano, seguido por desililación y saponificación produce el ácido aminobenzoico sustituido con etinilo. El acoplamiento con metoxiamina utilizando el agente de acoplamiento EDC produce la anilina (VI). Véase, por ejemplo Eur. J. Org. Chem., 4607 (2001).
- 15

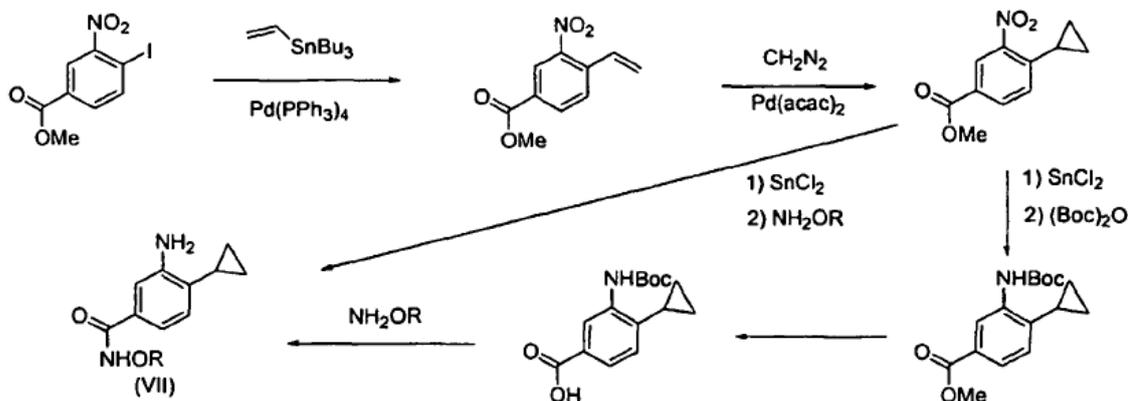
Esquema 6



Tal como se representa en el Esquema 7, las anilinas sustituidas de tipo (VII) útiles aquí pueden prepararse a partir de 4-yodo-3-nitrobenzoato de metilo intermedio, el cual puede sintetizarse como se muestra en el Esquema 6. El

- 5 acoplamiento catalizado con paladio con viniltributiastaño 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 da el ácido 3-amino-4-ciclopropilbenzoico protegido. El acoplamiento con una alcoxiamina utilizando el agente de acoplamiento EDC produce la anilina deseada (VII). Véase, por ejemplo, las Publicaciones de Solicitud Internacional de Patente Nos. WO 02/092087 y WO 02/40486.

Esquema 7



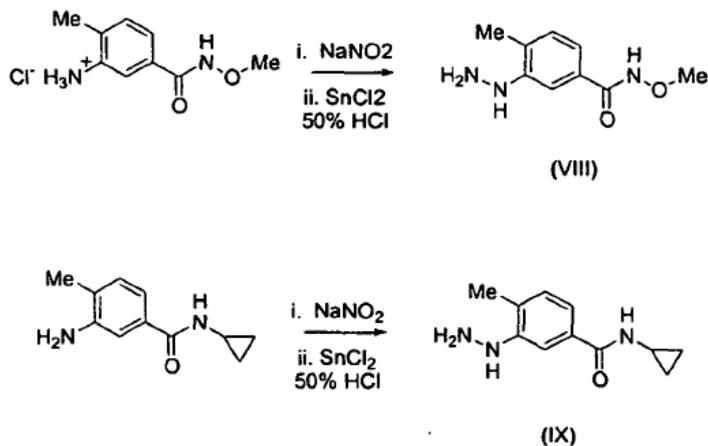
- 10 Las hidrazinas unidas a sistemas de anillo arilo o heteroarilo son útiles como intermedios aquí. Hay muchos métodos para preparar tales intermedios conocidos para una experimentada en la técnica de la química orgánica. Un método para preparar algunas de las hidrazinas utilizadas aquí se ilustra en el Esquema 8.

Las aril hidrazinas del tipo (VIII) útiles aquí pueden prepararse a partir de clorhidrato de 3-amino-N-metoxi-4-metilbenzamida, el cual puede prepararse de acuerdo con métodos divulgados en la Publicación de Solicitud Internacional de Patente No. WO 02/40486. A través de la formación de la sal de arildiazonio y su reducción subsecuente mediante  $\text{SnCl}_2$ , se obtiene la hidrazina deseada de tipo (VIII).

- 15 También como se representa en el Esquema 8, las aril hidrazinas de tipo (IX) útiles aquí pueden prepararse a partir de 3-amino-N-ciclopropil-4-metilbenzamida, la cual puede prepararse de acuerdo con métodos representados en el Esquema 2. A través de la formación de la sal de arildiazonio y su reducción subsecuente mediante  $\text{SnCl}_2$ , se obtiene la hidrazina deseada del tipo (IX).

- 20 De la misma forma, pueden prepararse otras hidrazinas a partir de aminas tal como las descritas arriba en los Esquemas 1-7.

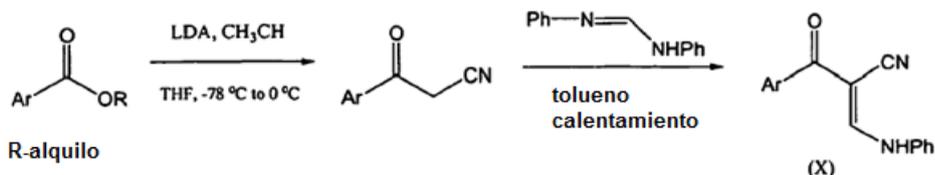
Esquema 8



También, como se representa en el Esquema 9, los acrilonitrilos del tipo (X) útiles aquí pueden prepararse a partir de un éster de arilo y acetonitrilo. El acetonitrilo puede tratarse con diisopropilamida de litio en THF a -78°C, seguido por la adición del éster de arilo para dar el ariloilacetonitrilo correspondiente. Este intermediario se hace reaccionar entonces con N,N-difenilformamida en un solvente tal como tolueno a reflujo para dar el acrilonitrilo deseado correspondiente de tipo (X).

5

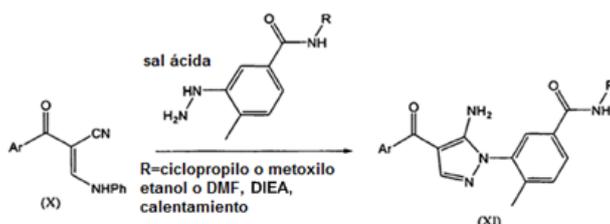
Esquema 9



También, como se representa en el Esquema 10, los aminopirazoles del tipo (XI) útiles aquí pueden prepararse a partir de un acrilonitrilo del tipo (X), el cual en sí mismo puede prepararse de acuerdo con los métodos representados en el Esquema 9, e hidrazinas tales como las del tipo (VIII) y (IX), las cuales en sí mismas pueden prepararse de acuerdo con los métodos representados en el Esquema 8. El acrilonitrilo y la hidrazina se calientan a 60 a 100°C en un solvente tal como DMF o etanol para dar el aminopirazol deseado del tipo (XI).

10

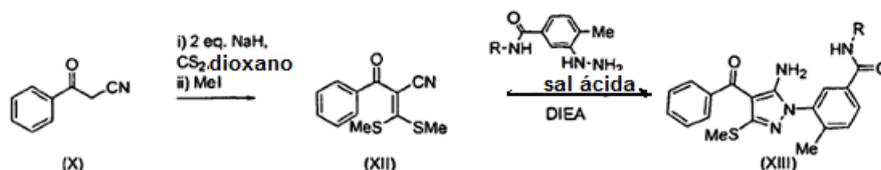
Esquema 10



También, como se representa en el Esquema 11, los aminopirazoles del tipo (XIII) útiles aquí pueden prepararse a partir de un acrilonitrilo del tipo (XII), el cual en sí mismo puede prepararse por tratamiento de una acrilonitrilo del tipo (X), preparado de acuerdo con los métodos divulgados en el Esquema 9, con hidruro de sodio y disulfuro de carbono seguido por tratamiento con yodometano, e hidrazinas tales como las del tipo (VIII) y (IX), las cuales en sí mismas pueden prepararse de acuerdo con los métodos representados en el Esquema 8. El acrilonitrilo y la hidrazina se calientan a 60 a 100°C en un solvente tal como DMF o etanol para dar el aminopirazol deseado del tipo (XIII).

20

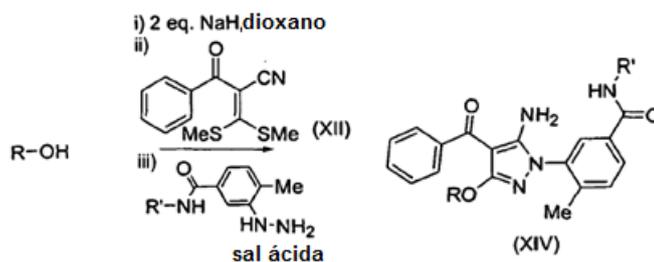
Esquema 11



También, como se representa en el Esquema 12, los aminopirazoles del tipo (XIV) útiles aquí pueden prepararse a partir de un acrilonitrilo del tipo (XII), el cual en sí mismo puede prepararse de acuerdo con los métodos representados en el Esquema 11, e hidrazinas tales como las del tipo (VIII) y (IX), las cuales en sí mismas pueden prepararse de acuerdo con los métodos representados en el Esquema 8. El tratamiento de este intermedio (XII) con un alcóxido de alcohol antes de calentar a 60 a 100°C con la hidrazina en un solvente tal como DMF o etanol da el aminopirazol deseado del tipo (XIII).

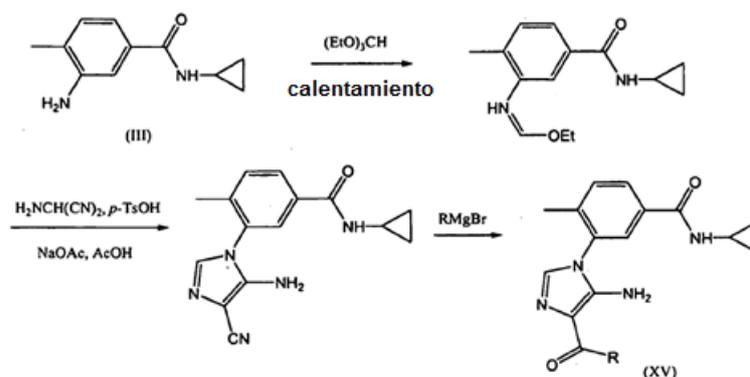
25

30 Esquema 12



También, como se representa en el Esquema 13, los aminoimidazoles del tipo (XV) útiles aquí pueden prepararse a partir de anilinas sustituidas del tipo (III), las cuales en sí mismas pueden prepararse de acuerdo con los métodos representados en el Esquema 2. La anilina se calienta en ortoformiato de trietilo. Después de eliminar el solvente in vacuo, el producto se hace reaccionar con p-toluenosulfonato de aminomalonoitrilo y acetato de sodio en ácido acético para dar el intermedio aminocianoimidazol. La reacción de este intermedio con un reactivo de Grignard da el aminoimidazol deseado del tipo (XV).

Esquema 13



Los compuestos aquí provistos pueden prepararse a partir de hidrazinas enlazadas a sistemas de anillos arilo o heteroarilo utilizando métodos divulgados en las patentes de los Estados Unidos Nos. 6,316,466, 6,376,527 y 6,444,696.

También se describe aquí una composición farmacéutica que comprende un compuesto aquí provisto. La composición puede utilizarse, por ejemplo, como un medicamento. La composición puede contener, por ejemplo, un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Una composición o medicamento descritos aquí pueden utilizarse para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38, incluyendo enfermedades inflamatorias.

Así, se describen aquí composiciones farmacéuticas capaces de tratar condiciones asociadas con la quinasa p38, incluyendo condiciones mediadas por TNF- $\alpha$ , IL-1 y/o IL-8, tal como se describió anteriormente. Las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos, tal como se describen aquí, y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglomerantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las que son bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

Los compuestos aquí descritos pueden administrarse por medios adecuados para la condición que se va a tratar, los cuales pueden depender de la necesidad de un tratamiento específico para un sitio o cantidad de fármaco que se va a administrar. La administración tópica se utiliza generalmente para enfermedades relacionadas con la piel, y el tratamiento sistémico se utiliza generalmente para condiciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos pueden ser administrados oralmente tal como en forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, o formulaciones líquidas que incluyen jarabes; de forma tópica, tal como en la forma de soluciones, suspensiones, geles o ungüentos; sublingualmente; bucalmente, por vía parentérica tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intrasternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables); por vía nasal tal como por aerosol de inhalación; por vía tópica, tal como en la forma de una crema o ungüento; por vía rectal tal como en la forma de supositorios; o por vía liposómica. Pueden administrarse formulaciones en unidades de dosificación que contienen vehículos o

- 5 diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación extendida. La liberación inmediata o la liberación extendida pueden lograrse con dispositivos adecuados tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Composiciones de ejemplo para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE® (gelificado en aceite mineral con polietileno).
- 10 Las composiciones de ejemplo 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, metil celulosa como potenciador de la viscosidad, y endulzantes o agentes saborizantes tales como los conocidos en la técnica, y las 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, agentes de extensión, desintegrantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía oral mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con tabletas moldeadas, comprimidas o liofilizadas. Composiciones de ejemplo pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se incluyen en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosa (AVICEL®) o polietilén glicoles (PEG); un excipiente para ayudar en la adición a las mucosas tal como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa de sodio (SCMC) y/o copolímeros de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tales como un polímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). Lubricantes, deslizantes, saborizantes, agentes de coloración y estabilizantes también pueden agregarse para facilitar la fabricación y el uso.
- 15 Las condiciones de ejemplo para la administración por aerosol o inhalación nasal incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la adsorción para potenciar la absorción y/o la biodisponibilidad, y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.
- 20 Composiciones de ejemplo para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o solventes no tóxicos adecuados parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio, u otros agentes adecuados dispersantes o humectantes y de suspensión, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.
- 25 Composiciones de ejemplo para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes adecuados no limitantes, tales como manteca de cacao, ésteres glicéricos sintéticos o polietilén glicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero que se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.
- 30 La cantidad efectiva de un compuesto descrito aquí puede determinarse por una persona de experiencia normal en la técnica, e incluye cantidades de dosificación de ejemplo para un mamífero desde aproximadamente 0.05 a 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que puede administrarse en una dosis individual o en la forma de dosis divididas individuales, tal como de una a cuatro veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específicas y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variar y dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, rata de excreción, combinación de fármacos y severidad de la condición particular. Los sujetos para tratamiento incluyen animales, generalmente especies de mamífero tales como humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Así, cuando el término "paciente" se utiliza aquí, se entiende que este término incluye todos los sujetos, en particular especies de mamíferos, incluyendo humanos, que son afectados por la mediación de los niveles de enzima p38.
- 35 También se proporciona en una realización un proceso para la manufactura de medicamentos proceso que involucra colocar un compuesto provisto aquí junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable y llevar la mezcla a una forma de administración galénica.
- 40 En una realización adicional, los compuestos aquí descritos pueden utilizarse en el tratamiento, prevención o mejora de uno más síntomas de enfermedades inflamatorias. Un compuesto descrito aquí puede utilizarse, en otra realización, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades inflamatorias.
- 45 Los compuestos aquí descritos son inhibidores selectivos de la actividad de la quinasa p38, y en particular, de las isoformas p38 $\alpha$  y p38 $\beta$ . De acuerdo con lo anterior, los compuestos aquí descritos se utilizan para tratar 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- $\alpha$ . Se proporcionan aquí métodos para tratar una enfermedad administrando un compuesto provisto aquí que inhibe la
- 50
- 55

actividad de la quinasa p38. También se proporcionan aquí métodos para inhibir o retrasar la aparición de una enfermedad o trastorno administrando un compuesto aquí provisto. Los métodos provistos aquí pueden utilizarse para alcanzar una reducción completa o parcial de los síntomas de una enfermedad o estado de enfermedad, y/o para aliviar, mejorar o disminuir la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas. Cuando se hace referencia aquí a la inhibición de "quinasa p38  $\alpha/\beta$ " esto significa que se inhiben tanto la quinasa p38 $\alpha$  y/o la p38 $\beta$ . Así, la referencia a un valor IC<sub>50</sub> para inhibir la quinasa p38  $\alpha/\beta$  significa que el compuesto tiene tal efectividad para inhibir al menos una de o ambas de las quinasas p38 $\alpha$  y p38 $\beta$ .

A la vista de su actividad como inhibidores de la quinasa p38  $\alpha/\beta$  los compuestos aquí descritos son útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con la p38 incluyendo, pero no limitándose a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades virales.

Más particularmente, las condiciones o enfermedades específicas que pueden tratarse con los compuestos descritos incluyen sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de distensión respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, soriasis, enfermedad de injerto versus huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis rubela, sinovitis aguda, enfermedad pancreática de células  $\beta$ ; enfermedades caracterizadas por infiltración de neutrófilos masiva; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos de aloinjertos, fiebres y mialgias debidas a infecciones, caquexia secundaria a una infección, formación mieloide, formación de lesiones en tejidos, colitis ulcerativa, pirosis, influenza, osteoporosis, osteoartritis y trastornos óseos relacionados con el mieloma múltiple, leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crónica, melanoma metastático, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico y Shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebrales o enfermedades neurodegenerativas causadas por lecciones traumáticas; trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades virales incluyendo infecciones por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección con VIH y retinitis CMV, SIDA, SARS, ARS, ARC o malignidades, y herpes; infarto, isquemia del miocardio, isquemia en ataques al corazón con infarto, hiposia de órganos, hiperplasia vascular, lesiones por reperfusión cardiaca y renal, trombosis, hipertrofia cardiaca, agregación de plaquetas inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, y condiciones asociadas con la prostaglandin endoperoxidasa sintasa-2.

Además, los inhibidores de p38 descritos aquí inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como la prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (PGHS-2), también denominada como cicloóxigenasa-2 (COX-2). De acuerdo con lo anterior, las condiciones asociadas con p38 incluyen edemas, analgesia, fiebre y dolor, tales como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por el cáncer, dolores dentales y dolores por artritis. Los compuestos de la invención también pueden utilizarse para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, pero no limitándose al virus de anemia infecciosa equino; o infecciones por retrovirus, incluyendo virus de inmunodeficiencia felina, virus de inmunodeficiencia bovina y virus de inmunodeficiencia canina. Cuando los términos "condición asociada con p38" o "enfermedad o trastorno asociados con p38" se utilizan aquí, se entiende que cada uno abarca todas las condiciones identificadas anteriormente como sí se repitieran en duración, así como cualquier otra condición que sea afectada por la actividad de la quinasa p38.

Así, se describe aquí métodos para tratar tales condiciones, involucrando la administración a un sujeto que ha si lo requiere de una cantidad efectiva de al menos un compuesto provisto aquí o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Los métodos para tratar condiciones asociadas con quinasa p38 pueden involucrar la administración de compuestos provistos aquí solos o en combinación uno con otro y/o otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de tales condiciones. Ejemplo de tales otros agentes terapéuticos adecuados incluyen corticosteroides, rolipram, calfostin, CSAID, imidazo [1,2-A] quinoxalinas sustituidas en la posición 4 tal como se divulga en la patente de los Estados Unidos No 4,200,750 y en S. copiar; interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear tales como desoxiperqualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), 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 azatoprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-alfa tales como tenidapa, anticuerpos anti-TNF o receptores de TNF solubles, y rapamicina (sirolimus o rapamune) o derivados de los mismos.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos provistos aquí, pueden utilizarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o de alguna otra

forma determinada por una persona de experiencia normal en la técnica. En los métodos aquí descritos tales otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes de, simultáneamente con, o después de la administración de los compuestos de la invención.

- 5 Los siguientes Ejemplos ilustran realizaciones presentes. Las abreviaturas empleadas en los Ejemplos se definen a continuación. Los compuestos de los Ejemplos se identifican mediante el Ejemplo en la etapa en la cual son preparados (por Ejemplo, "1A" denota el compuesto del título de la etapa A del Ejemplo 1), o mediante el Ejemplo solamente donde el compuesto es el compuesto del título de Ejemplo (por Ejemplo "2" denota el compuesto del título del Ejemplo 2).

Abreviaturas

10 Ph= fenilo

Bz= bencilo

t-Bu= butilo terciario

Me= metilo

Et= etilo

15 Pr= propilo

Iso-P o i-Pr= isopropilo

MeOH= metanol

EtOH= etanol

EtOAc= acetato de etilo

20 Boc= tert-butiloxicarbonilo

CBZ= carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo

DCM o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = diclorometano

DCE= 1,2-diclorometano

DMF= dimetil formamida

25 DMSO= dimetil sulfóxido

TFA= ácido trifluoroacético

THF= tetrahidrofurano

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

KOH= hidróxido de potasio

30  $\text{K}_2\text{CO}_3$ = carbonato de potasio

$\text{POCl}_3$ = oxiclورو de fósforo

KOtBu= t-butóxido de potasio

EDC o EDCI= clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

DIPEA= diisopropiletilamina

HOBt= hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

m-CPBA= ácido m-cloroperbenzoico

NaH= hidruro de sodio

NaOH= hidróxido de sodio

5 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>= tiosulfato de sodio

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>= sulfato de sodio

Pd= paladio

Pd/C= paladio sobre carbono

min= minuto

10 L= litro

ml= mililitro

μL= microlitro

g= gramo

mg= miligramo

15 mol= moles

mmol= milimoles

meq= miliequivalentes

RT o rt= temperatura ambiente

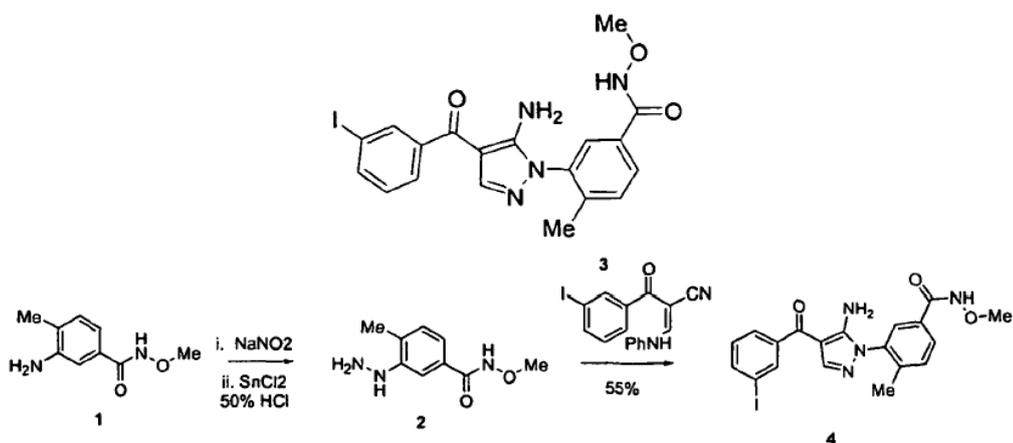
ret. t. o t<sub>R</sub>= tiempo de retención en HPLC (minutos)

20 sat o sat'd= saturada

25 Métodos generales. Los datos espectrales de masa fueron obtenidos en un espectrómetro de masas Thermo Finnigan LCQ Ion Trap. En los ejemplos: "HPLC (gradiente de 6 minutos)" se refiere a una elusión en gradiente lineal durante 6 minutos en una columna Keystone C18 Beta Basic, 0.4 ml/minuto de rata de flujo (solvente de partida %B= 0; solvente final %B= 100), solvente A: acetonitrilo + 0.025% de TFA; solvente B= H<sub>2</sub>O + 0.025% de TFA "HPLC (gradiente de 4 minutos)" se refiere a una elusión en gradiente lineal de 4 minutos en una columna Keystone C 18 Beta Basic, 0.5 mL/minuto de rata de flujo (solvente de partida %B= 0; solvente final %B= 100), solvente A: acetonitrilo + 0.025% de TFA; solvente B= H<sub>2</sub>O + 0.025% de TFA.

### EJEMPLO 1

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



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

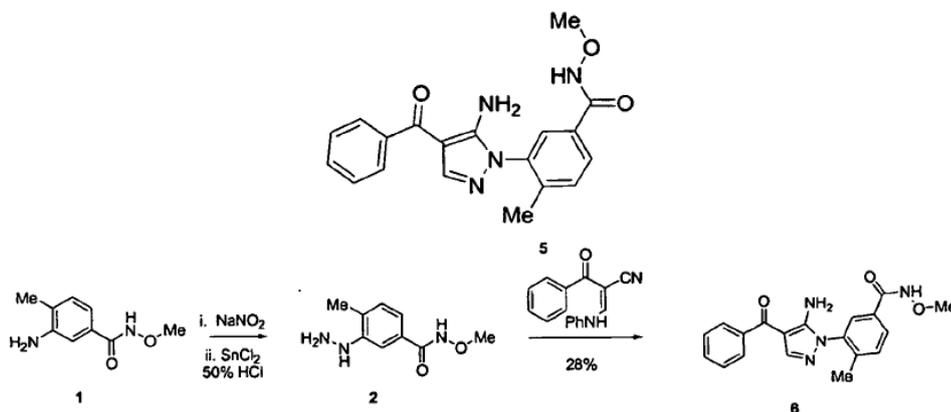
5 A una solución agitada de 3-amino-N-metoxi-4-metil- benzamida 1 (102 mg, 0.56 mmol, preparación: Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO 02/40486 A2, pg. 66) en agua (5 ml) a 0°C se agregó HCl concentrado (5 ml) seguido por la adición de nitrito de sodio (43 mg, 0.62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos y luego se agregó una solución de cloruro de estaño (II) (241 mg, 1.27 mmol) en HCl concentrado (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora y luego se dejó en reposo a -20°C durante 20 horas antes de ser calentada hasta temperatura ambiente y concentrada para formar un sólido blanco. El sólido fue triturado con etanol, se filtraron los sólidos, y el filtrado se concentró para proveer 3-hidrazino-N-metoxi-4-metil- benzamida 2 en forma de un sólido blanco (486 mg) como una mezcla con sales de estaño y etanol que se utilizó sin purificación adicional. HPLC (6 minutos en gradiente)  $t_R$  0.78 min; MS m/z 195.9  $[M+H]^+$ .

#### B. 3-[5-Amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -N-metoxi-4-metil- benzamida

15 A una solución en agitación de 3-hidrazino-N-metoxi-4-metil- benzamida 2 (116 mg, estimado 0.14 mmol) en EtOH (10 ml) se agregó 2-(3-yodo-benzoil) -3-fenilamino-acrilonitrilo 3 (59 mg, 0.14 mmol, preparación: Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO02/57101 A1, pg. 84) y la mezcla se calentó (baño T= 65-70°C) durante 4 horas, cuando se agregó 3-hidrazino-N-metoxi-4-metil- benzamida 2 adicional (80 mg, 0.11 mmol) y la mezcla se calentó a la misma temperatura durante 27 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y redisolvió en EtOAc antes de lavar con agua y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se concentró para dar un semisólido crudo. La mezcla fue luego purificada por cromatografía instantánea eluyendo con EtOAc/hexanos 1:1 para eliminar impurezas y luego con EtOAc al 100% para dar 3-[5-amino-4-(3-yodobenzoil) -pirazol-1-il] -N-metoxi-4-metil- benzamida 4 en forma de un sólido blancuzco (38 mg, 0.08 mmol, 55%). HPLC (6 minutos en gradiente)  $t_R$  3.49 min; MS m/z 476.96  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 300 MHz)  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.95 (d,  $J= 8.0$ , 1H), 7.88 (d,  $J= 8.0$ , 1H), 7.82 (m, 2 H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d,  $J= 8.0$ , 1H), 7.33 (t,  $J= 7.8$ , 1H), 5.02 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H) ppm;  $^{13}C$  NMR ( $DMSO-d_6$ , 125MHz)  $\delta$  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

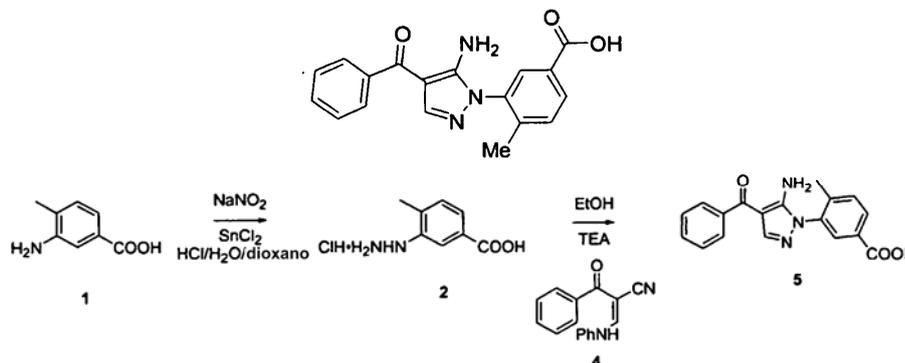
Preparación de 3-(5-Amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil- benzamida



5 A una solución en agitación de 3-amino-N-metoxi-4-metil- benzamida 1 (104 mg, 0.58 mmol) en agua (2 ml) a 0°C se agregó HCl concentrado (2 mL), seguido por la adición de nitrito de sodio (44 mg, 0.63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos y luego se agregó una solución de cloruro de estaño (II) (245 mg, 1.30 mmol) en HCl concentrado (1 ml) y la mezcla se agitó durante 40 minutos y luego se dejó en reposo a -20°C durante 20 horas antes de ser calentada hasta temperatura ambiente y concentrada para formar un sólido blanco. El sólido fue triturado con etanol, se retiraron los sólidos, y se agregó 2-benzoil-3-fenilamino-acrilonitrilo 5 (144 mg, 0.58 mmol, preparación: Grothaus, J. Am. Chem. Soc. 58, 1334 (1936)) y la mezcla se calentó (baño T= 65-70°C) durante 16 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, se concentró y purificó por cromatografía instantánea eluyendo con EtOAc/hexanos 1:1 para eliminar impurezas y luego con EtOAc al 100% para dar 3-(5-amino-4-benzoyl-1-il)-N-metoxi-4-metil- benzamida 6 en forma de un sólido blancuzco (41 mg, 0.12 mmol, 28%). HPLC (4 minutos en gradiente)  $t_R$  1.93 min; MS  $m/z$  351.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  11.88 (s, 1H, NH), 7.803 (m, 4 H), 7.56 (m, 4 H), 7.01 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.32 (s, 3 H), 2.162 (s, 3 H) ppm;  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  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.

### 15 EJEMPLO 3

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



#### A. Clorhidrato del ácido 3-Hidrazino-4-metil-benzoico

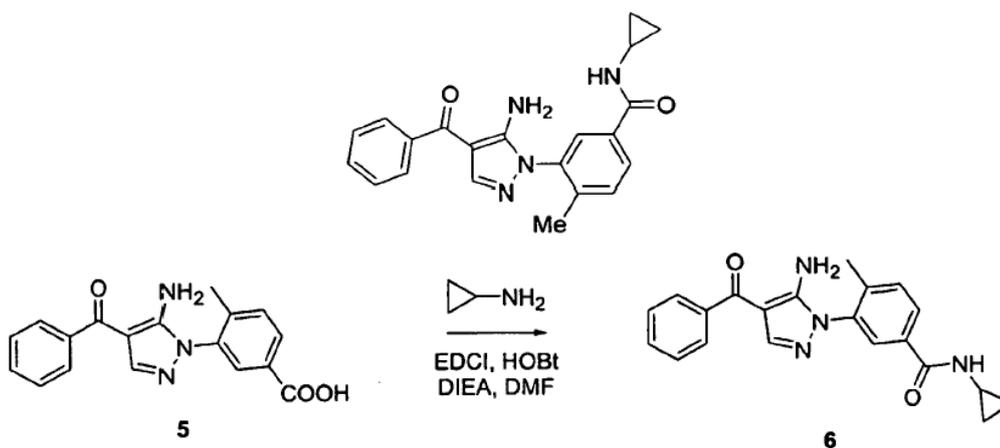
20 A una solución agitada de ácido 3-amino-4-metilbenzoico 1 (5.64 g, 31.2 mmol, 1.0 eq) en 100 mL de dioxano y 100 mL de agua a 0°C se agregaron 100 mL de HCl concentrado seguido por la adición en porciones de nitrito de sodio (2.82 g, 40.9 mmol, 1.1 eq) como sólido a una rata tal para controlar la liberación de gas y el espumado durante 45 minutos. Resultó una solución de color marrón claro. Se disolvió cloruro de estaño anhidro (II) (15.62 g, 83.7 mmol, 2.25 eq) en HCl concentrado (25 mL) y se agregó gota a gota sobre 25 mL a 0°C. Después de 1 hora, se filtró el precipitado y se lavó con dioxanos y luego se secó hasta vacío para proveer el clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico 2 en forma de un sólido (4.98 g, 66%): (4.98 g, 66%): HPLC (4 minutos en gradiente)  $t_R$  0.97 min; MS  $m/z$  167  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.03 (s, 1H, COOH), 7.89 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (d, J= 8.0, 1H), 3.38 (s, 3 H, NHH2), 2.23 (s, 3 H) ppm.

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

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 agregó 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 mL, 1.19 mmol, 1.0 eq) y la mezcla se calentó hasta 65°C. Todos los sólidos se disolvieron cuando la temperatura alcanzó 65°C. Después de tres horas, la LC-MS indicó el consumo de la hidrazina. Los sólidos fueron filtrados para proporcionar ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metilbenzoico5 (95 mg, 25%) en forma de un sólido beige: HPLC (4 minutos en gradiente)  $t_R$  2.10 min; MS  $m/z$  322  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7.99 (d, J= 7.6, 1H), 7.81 (s, 2 H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (m, 4 H), 7.02 (s, 2 H,  $NH_2$ ), 2.18 (s, 3 H) ppm;  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz) 5187.6, 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.

#### 10 EJEMPLO 4

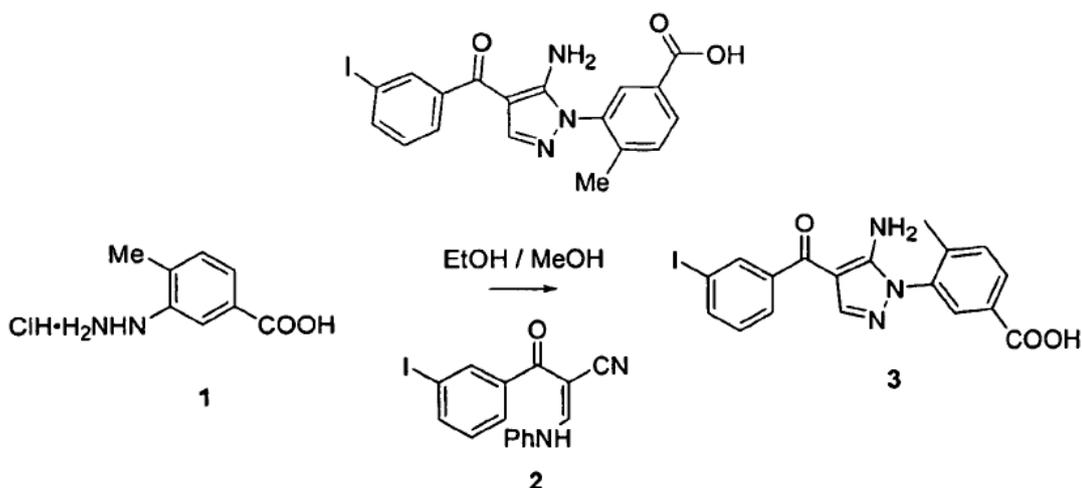
Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida



A una solución en agitación de ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico5 (Ejemplo 3, 700 mg, 2.18 mmol, 1.0 eq) en 30 mL de DMF se agregó 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 la solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente cuando se agregó ciclopropilamina (302 ml, 4.35 mmol, 2.0 eq) y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla fue diluida con EtOAc (300 mL) y se lavó con agua (2 x 25 mL) y salmuera (25 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró. El producto fue purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel eluido con EtOAc/MeOH 8/2 para proporcionar el producto en forma de un aceite color marrón. El producto fue purificado adicionalmente por trituración con EtOAc/hexanos/ $CH_2Cl_2$  1/1/1 y se secó bajo vacío para proveer 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida 6 (387 mg, 50%) en forma de un polvo blanco: HPLC (4 minutos en gradiente)  $t_R$  2.11 min; MS  $m/z$  361  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 300 MHz)  $\delta$  7.92 (d, J= 7.6, 1H), 7.81 (m, 4 H), 7.54 (m, 4 H), 2.85 (m, 1H), 2.22 (s, 3 H), 0.80 (d, J=5.7, 2 H), 0.63 (s, 2 H) ppm;  $^{13}C$  NMR ( $CD_3OD$ , 75MHz)  $\delta$  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.

#### 25 EJEMPLO 5

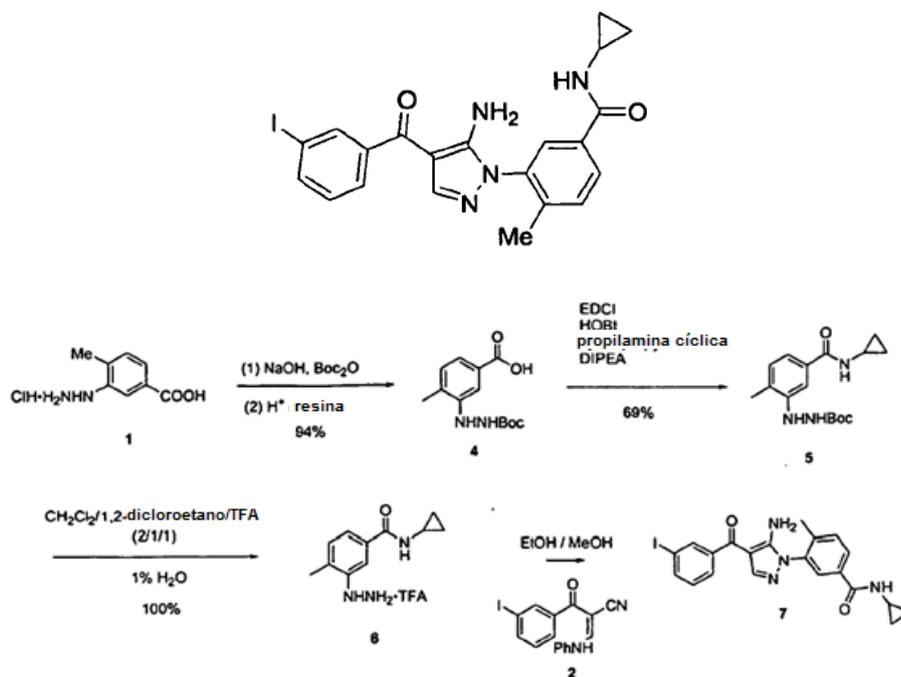
Preparación de ácido 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il]4-metil-benzoico



5 A una solución en agitación clorhidrato de 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 agregó 2-(3-yodo-benzoil) -3-fenilamino-acrilonitrilo 2 (579 mg, 1.54 mmol, preparación: Publicación de Solicitud Internacional de Patente No. WO 02/57101 A1, pg. 84). La mezcla fue calentada a 75°C durante 18 h. Los sólidos precipitados fueron conectados sobre un filtro de frit y se lavó con etanol para proveer el ácido 3-[5-Amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -4-metil-benzoico 3 (153 mg, 22%) en forma de un sólido blanco. MS m/z 448 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ2.18 (s, 3H), 7.05 (bs, 2H), 7.34 (dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>= 7.7 Hz), 7.58 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.03 (m, 1H) ppm.

### EJEMPLO 6

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



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

15 Se disolvió clorhidrato de ácido 3-Hidrazino-4-metil-benzoico 1 (Ejemplo 3A, 13 g, 64.5 mmol) en dioxano (200 mL) y H<sub>2</sub>O (100 mL). Se agregó NaOH acuoso (5.516 g NaOH in 100 mL H<sub>2</sub>O, 2x64.5 mmol) seguido por la adición de (Boc)<sub>2</sub>O (15.5 g, 1.1x64.5 mmol) inmediatamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró en un evaporador rotatorio. Luego se agregaron H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (con algo de MeOH). Con fuerte agitación se agregó resina H<sup>+</sup> para neutralizar la mezcla a pH <2. El filtrado y la resina se lavaron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y

MeOH. La capa acuosa fue lavada con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (se agregó algo de MeOH) dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (se agregó algo de EtOAc). La filtración y concentración produjeron ácido 3-(N'-tert-butoxicarbonil-hidrazino)-4-metil-benzoico 4 (16 g, 94%) en forma de un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 5.76 (s, 1H), 7.14 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H) ppm.

5 B. Éster de tert-butilo del ácido N'-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-hidrazinacarboxílico

Se disolvió ácido 3-(N'-tert-Butoxicarbonil-hidrazino)-4-metil-benzoico 4 (14 g, 52.6 mmol) en DMF (250 mL). Se agregaron EDCI (20 g, 105.2 mmol) y HOBt (16 g, 105.2 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó ciclopropilamina (7.4 mL, 105.2 mmol), seguida por DIPEA (37 mL, 4x52.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción in vacuo, se agregó  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla fue extraída entonces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  tres veces. La capa orgánica fue lavada con solución acuosa de NaCl. Se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y la filtración y concentración dieron un sólido blanco. El producto crudo fue disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , y luego purificado por cromatografía en sílica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ , gradiente de 2/1 a 1/1) para dar el producto deseado. El producto fue purificado adicionalmente por recristalización desde EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; el lavado de los sólidos recolectados con EtOAc dio el éster de tert-butilo del ácido N'-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-hidrazinacarboxílico 5 (11 g, 69%).  $^1\text{HNMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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. Sal de ácido trifluoroacético de N-Ciclopropil-3-hidrazino-4-metil- benzamida

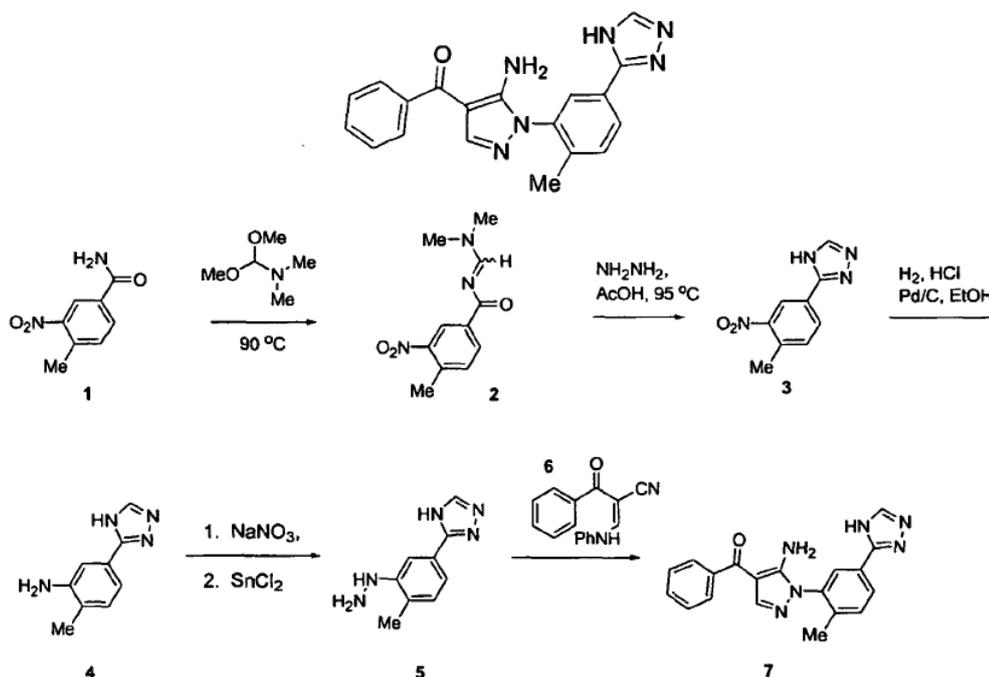
El éster de tert-butilo del ácido N'-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-hidrazinacarboxílico 5 fue disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$  (2/1) con  $\text{H}_2\text{O}$  al 2% y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La concentración in vacuo dio un jarabe  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se agregó tolueno, y la concentración in vacuo dio la sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metilbenzamida 6 en forma de un sólido blancuzco. (Rendimiento: 100%). MS m/z 206  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  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.

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

A una solución agitada de la sal de ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil- benzamida 6 (648 mg, 1.74 mmol, 1.0 eq) en 2 mL de etanol se agregó 2-(3-yodo-benzoil) -3-fenilamino-acrilonitrilo 2 (550 mg, 1.74 mmol, preparación: Publicación de Solicitud Patente Internacional No. WO 02/57101 A1, pg. 84) y DIEA (0.50 mL, 2.9 mmol). La mezcla se calentó hasta 160°C durante 40 minutos usando microondas. La mezcla fue concentrada in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna de sílica gel (EtOAc/hex, gradiente 1/1 a 2/1) para dar 3-[5-Amino-4-(3-yodobenzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida 7 (589 mg, 70%) en forma de un sólido blanco. MS m/z 497  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J_1=J_2=7.8$  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.

35 **EJEMPLO 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

Se suspendió 4-Metil-3-nitro- benzamida 1 (10 g, 56 mmol) en 80 mL de N,N-dimetilformamida dimetilacetil y se luego se calentó a 95°C durante 2 horas. La solución roja se dejó enfriar hasta temperatura ambiente con agitación. Después de 2 horas adicionales, el precipitado rojo resultante fue recolectado en un filtro de frit y luego lavado tres veces con Et<sub>2</sub>O para dar N-dimetilaminometilen-4-metil-3-nitro- benzamida 2 en forma de un sólido rojo (8.7 g, 66%). HPLC (4 minutos en gradiente) t<sub>R</sub> 1.76 min; MS m/z 236.0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 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 agregó gota a gota hidrazina anhidra (4.7 mL, 180 mL). La solución ahora de color naranja claro fue calentada a 95°C durante 1.5 horas antes de dejarla enfriar y para agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó el ácido acético in vacuo, y el residuo fue sometido a partición entre H<sub>2</sub>O y EtOAc. La capa orgánica fue lavada dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de filtración y concentración in vacuo, el residuo fue triturado con EtOAc caliente, y el sólido blancuzco resultante fue recogido sobre un filtro de frit para dar 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol 3 (5.8 g, 77%). HPLC (4 minutos en gradiente) t<sub>R</sub> 1.82 min; MS m/z 205.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57 (bs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (d, J=7.9, 1H), 7.56 (d, J=7.9, 1H), 2.5 (s, 3 H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz) δ 149.1, 133.5, 130.1, 121.3, 19.5 ppm.

#### 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 (5.75g, 28.2 mmol) en 220 mL de etanol con 2.35 mL (cerca de 28.2 mmol) de HCl acuoso concentrado. Bajo nitrógeno, se agregaron cuidadosamente 900 mg de paladio al 10% sobre carbono activado (seco). Se burbujeó gas hidrógeno a través de la mezcla de reacción a través de un balón conectado a una aguja de jeringa durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó entonces bajo una atmosfera de gas hidrógeno mantenida mediante un balón a temperatura ambiente durante 5 horas. El catalizador fue retirado por filtración a través de una almohadilla corta de celite. El filtrado fue concentrado in vacuo, y el residuo fue neutralizado con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. La mezcla fue extraída con EtOAc seis veces y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de filtración y concentración in vacuo, el residuo fue recrystallizado en EtOAc para dar 2-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina 4 (4.5 g, 92%) en forma de un sólido blancuzco. HPLC (4 minutos en gradiente) t<sub>R</sub> 0.79 min; MS m/z 175.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>3</sub>) δ 8.10 (bs, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (m, 2 H), 7.15 (d, J= 7.6, 2 H), 2.23 (s, 3 H) ppm.

#### D. [2-Metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil] -hidrazina

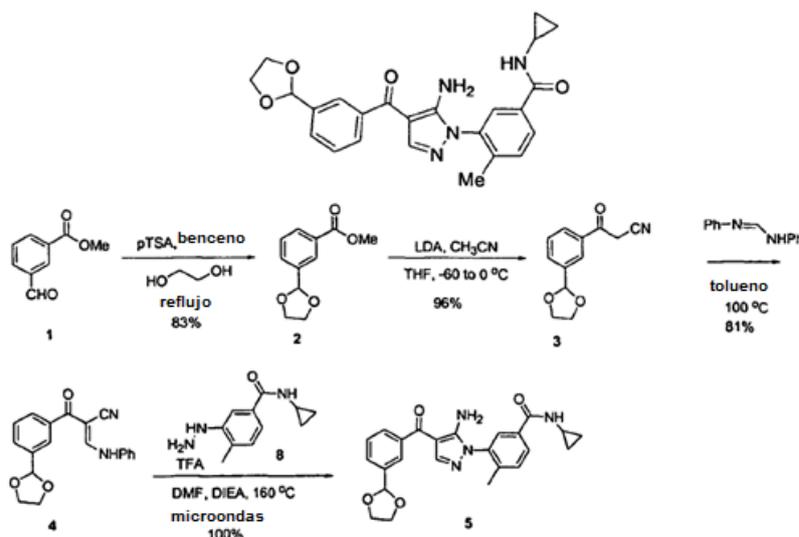
5 A 2-Metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina 4 (200 mg, 1.15 mmol preparación) en dioxano (5 ml) y agua (5 ml a 0°C) se agregó HCl concentrado (10 mL) seguido por la adición de nitrito de sodio (86 mg, 1.26 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 40 minutos y luego se agregó gota a gota una solución de cloruro de estaño (II) (481 mg, 2.59 mmol) en HCl concentrado (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C lo que dio como resultado un precipitado sólido blanco. El sólido fue recolectado por filtración y fue identificado como [2-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil] -hidrazina 5 (261 mg) el cual se utilizó sin purificación adicional. HPLC (4 minutos en gradiente)  $t_R$  0.71 min; MS m/z 190.1 [M+H]<sup>+</sup>.

E. {5-Amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil] -1H-pirazol-4-il-fenil-metanona

10 A una solución agitada de [2-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil] -hidrazina 5 (261 mg, estimado 1.15 mmol) en EtOAc (25 ml) se agregó 2-benzoil-3-fenilamino-acrilonitrilo 6 (285 mg, 1.15 mmol, preparación: Grothaus, J. Am. Chem. Soc. 58, 1334 (1936)) y la mezcla se calentó a 65-70°C durante 12-16 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se concentró para dar el producto crudo. La mezcla fue purificada entonces por cromatografía instantánea, eluyendo con EtOAc/hexano 1:1 para dar {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil] -1H-pirazol-4-il}-fenil-metanona 7 en forma de un sólido blanco (21 mg, 0.09 mmol 8%). HPLC (4 minutos en gradiente)  $t_R$  1.89 min; MS m/z 345.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 8.40 (d, 1H), 8.24 (bs, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (d, 2 H), 7.34 (bs, 2 H), 7.92-7.85 (m, 4 H), 2.49 (s, 3 H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 152.9, 142.2, 140.5, 137.1, 132.7 132.2, 129.4, 128.8, 127.6, 126.0, 103.6, 18.1 ppm.

### EJEMPLO 8

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



20 A. Etil éster del ácido 3-[1,3]Dioxolan-2-il-benzoico

Una mezcla de metil éster de ácido 3-formil-benzoico 1 (6.09 mg, 37.2 mmol), etilén glicol (2.28 mg, 40.9 mmol) y monohidrato de ácido p-tolueno sulfónico (0.78 mg, 4.09 mmol) se sometió a reflujo durante la noche con un aparato Dean-stark. Una placa de TLC mostró que todo el material de partida había desaparecido. Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de NaHCO<sub>3</sub> acuoso enfriado y EtOAc. La capa orgánica fue separada y secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtró y concentró para dar el producto crudo que fue purificado por cromatografía instantánea (eluyente: hexano/acetato de etilo 8/1). El metil éster del ácido 3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoico deseado 2 se obtuvo en forma de un aceite incoloro (6.41 g, 83%) 83%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.92 (s, 3H), 4.01 (m, 2 H), 4.13 (m, 2 H), 5.85 (s, 1H), 7.46 (dd, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (dt, J<sub>1</sub> = 7.7 Hz, J<sub>2</sub> = 1.2 Hz, 1H), 8.05 (dt, J<sub>1</sub> = 7.7 Hz, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 1H) ppm.

B. 3-(3-[1,3]Dioxolan-2-il-fenil)-3-oxo-propionitrilo

35 A una mezcla de acetonitrilo (1.90 mL, 36.4 mmol) en THF (60 mL) se agregó LDA (1.8 M en THF, 33.9 mL) a -78°C. Después de agitar la mezcla durante 20 minutos a menos 78°C, se agregó metil éster del ácido 3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoico 2 (6.06 g, 29.1 mmol) en THF (20 mL) todo de una vez. La mezcla se agitó a -78°C durante 1.5 horas y luego se calentó a 0°C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Se agregó NaH<sub>4</sub>Cl saturado para detener la

reacción. La mezcla fue extraída con EtOAc tres veces. Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La filtración y concentración in vacuo dio un residuo que fue purificado por cromatografía en sílica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , luego  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetato de etilo 20/1). El 3-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-3-oxo-propionitrilo 3 deseado fue obtenido en forma de un sólido blanco (5.71g, 96%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.12 (m, 6H), 5.86 (s, 1H), 7.55 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.7$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H) ppm.

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

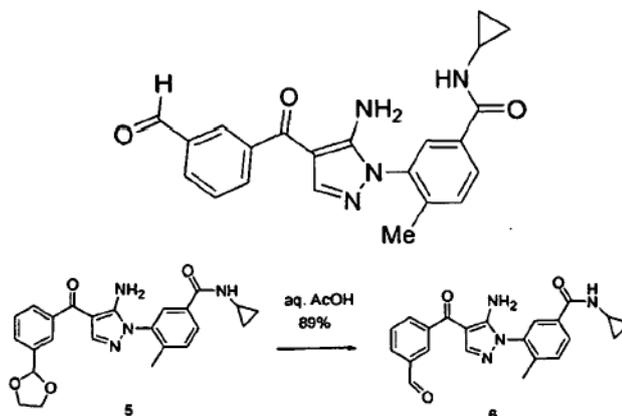
La mezcla de 3-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-3-oxo-propionitrilo 3 (3.07g, 15.0 mmol) y N,N'-difenil formamidina (4.10 g, 21 mmol) en tolueno se calentó a reflujo durante 18 horas. La concentración in vacuo dio un residuo que fue purificado por cromatografía en sílica gel (gradiente hexanos/EtOAc de 3/1 a 2/1 y luego 1/1). El 2-(3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoil) -3-fenilamino-acrilonitrilo deseado 4 fue obtenido en forma de un sólido amarillo (3.88g, 81%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 1.3$  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 tricloroacético 8 (ejemplo 6C, 0.20 g, 0.62 mmol) e DIEA (0.5 mL) en DMF (3 mL) fue calentado a  $160^\circ\text{C}$  durante 40 minutos utilizando microondas. La mezcla se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en sílica gel (gradientes de hexanos/EtOAc desde 1/4 hasta 100% de EtOAc). El compuesto 3-[5-amino-4-(3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida 5 deseado fue obtenido en forma de un sólido de color naranja (0.26g, 100%). MS  $m/z$  433.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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, 1H), 7.45 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.6$  Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.82 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.00 (s, 1H) ppm.

### EJEMPLO 9

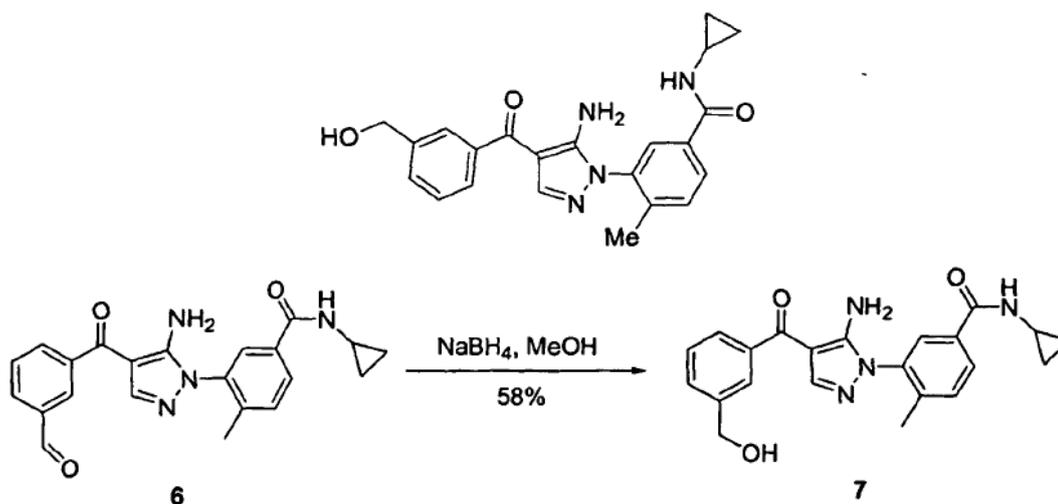
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida



Se suspendió 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) en AcOH acuoso (10 mL, 1.5 M en  $\text{H}_2\text{O}$ ). Se agregó AcOH Glacial gota a gota hasta que se obtuvo una solución clara. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La evaporación del solvente bajo presión reducida dio un residuo. Se agregaron tolueno y EtOAc y la mezcla se concentró de nuevo para dar el producto crudo que pudo ser purificado por cromatografía en sílica gel (hexanos/EtOAc: 1/4). El compuesto 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida 6 deseado fue obtenido en forma de un sólido espumoso amarillo (0.91g, 89%). MS  $m/z$  389.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.61 (m, 2 H), 0.85 (dd,  $J_1 = 6.9$  Hz,  $J_2 = 12.4$  Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.87 (m, 1H), 5.95 (brs, 2 H), 6.57 (brs, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.67-7.78 (m, 4 H), 8.07 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.12 (s, 1H) ppm.

### EJEMPLO 10

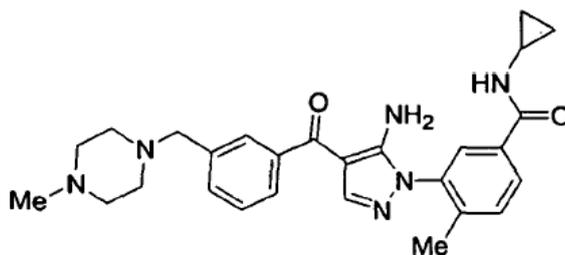
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-hidroximetil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida



5 A una mezcla de 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoyl) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida 6 (38 mg, 0.098 mmol) en metanol (3 mL) se agregó NaBH<sub>4</sub> (11 mg, 0.29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó NaOH acuoso para detener la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue separada y lavada con agua y solución saturada de NaCl. La capa orgánica fue secada entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada para dar un residuo que pudo ser purificado por cromatografía en sílica gel (eluyente: hexanos/EtOAc 1/4). La 3-[5-amino-4-(3-hidroximetil-benzoyl) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida 7 deseada fue obtenida en forma de un sólido blanco (22mg, 58%). MS m/z 391.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ0.56 (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 11

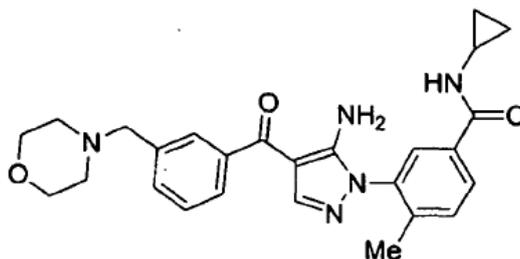
Preparación de 3-[5-amino-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoyl] -pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida



15 A una mezcla de 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoyl) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida 6 (Ejemplo 9, 1.0 equivalentes) y 1-metil-piperacina (1.09 equivalentes) en un volumen igual de 1,2-diclorobetano y diclorometano se agregó AcOH (0.96 equivalente). Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equivalente). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó NaOH acuoso para detener la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue separada y lavada con agua y solución saturada de NaCl. La capa orgánica fue secada entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada para dar un residuo que pudo ser purificado por cromatografía en sílica gel (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 9/1 y luego CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O 9/1/0.05). Rendimiento 67%. MS m/z 473.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ0.61 (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 12

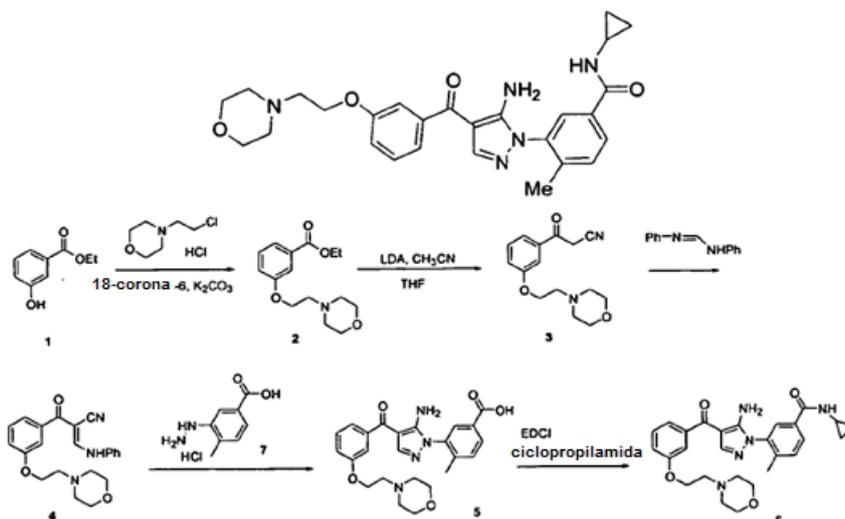
25 Preparación de 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoyl)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida



5 Procedimiento similar al del Ejemplo 11 excepto que se usó morfolina en lugar de 1-metil-piperidina. Rendimiento 45%. MS m/z 460.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.61 (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 13

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



#### A. Etil éster de ácido 3-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-benzoico

10 Se agregó carbonato de potasio (62 g, 45 mmol) a una solución en DMF (100 mL) de 3-hidroxibensoato de etilo (3.32g, 20mmol), clorhidrato de 4-(2-cloroetil)-morfolina (5.58 g, 30 mmol) y 18-corona-6 (20 mg). La mezcla fue agitada a 100°C durante 20 horas. El solvente fue eliminado in vacuo y el residuo fue suspendido en acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y luego salmuera y luego fue secada sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente para dar el producto etil éster de ácido 3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoico 2 en forma de un aceite amarillo claro (5.3g, 95%). HPLC (4 minutos en gradiente) t<sub>R</sub> 1.47 min; MS m/z 280.2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

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

20 Se agregó diisopropilamida de litio (16.4 mL, 29.6 mmol, solución 1.8 M en heptano/tetrahidrofurano/etil benceno) gota a gota a la solución de acetonitrilo (1.2 g, 29.6 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a -78°C en atmosfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos se agregó gota a gota una solución de etil éster de ácido 3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoico 2 (5.5 g, 19.7 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) y se agitó a -78°C durante 1 hora. Se agregó agua y la capa acuosa fue separada y acidificada con ácido clorhídrico diluido hasta pH7. El producto fue extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con salmuera y luego secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue retirado in vacuo para dar el 3-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-oxo-propionitrilo 3 en forma de un aceite amarillo claro (4.8g). HPLC (4 minutos en gradiente) t<sub>R</sub> 1.11 min; MS m/z 275.2 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Una mezcla de 3-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil] -3-oxo-propionitrilo 3 (4.8 g, 17.5 mmol) y N,N-difenil formamidina (1.2 g, 24.5 mmol) en tolueno seco (100 mL) se calentó a 110°C durante 3 horas bajo una atmosfera de nitrógeno. Se retiró el solvente y el residuo oleoso fue sometido a cromatografía en columna de sílica gel (gradiente de EtOAc al 100% hasta EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N 100/10/1) para producir 2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil] -3-fenilamino-acrilonitrilo 4 como un sólido amarillo claro (3.1g, 47%). HPLC (4 minutos en gradiente) t<sub>R</sub> 2.04 min; MS m/z 378.2 [M+H]<sup>+</sup>.

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

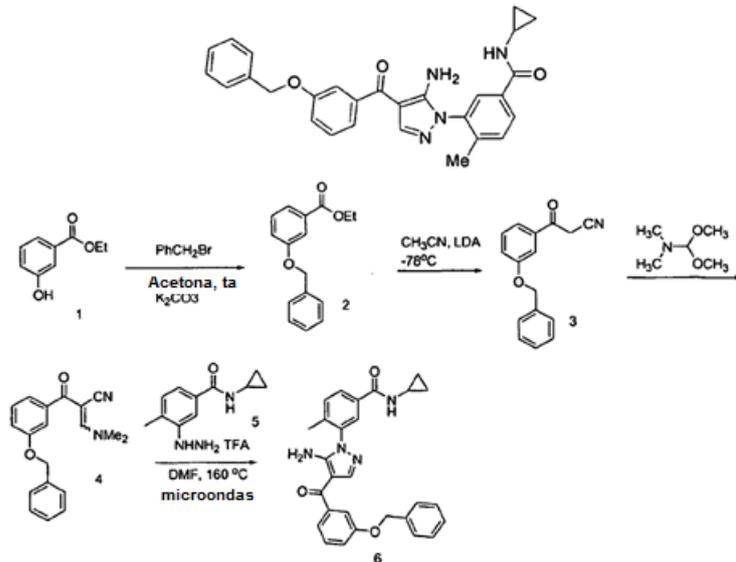
2-[3-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-benzoil] -3-fenilamino-acrilonitrilo 4 (189mg, 17.5 mmol) y clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico 7 (Ejemplo 3A 152 mg, 0.75 mmol) se suspendieron en N,N-dimetilformamida (5 mL) y se calentaron a 160°C utilizando microondas durante 30 minutos. El solvente fue evaporado y el residuo fue sometido a cromatografía en columna (EtOAc-MeOH). El producto ácido 3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil] -pirazol-1-il}-4-metilbenzoico fue obtenido en forma de un sólido amarillo claro (200mg). HPLC (4 minutos en gradiente) t<sub>R</sub> 1.60 min; MS m/z 451.2 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Una mezcla de ácido 3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil] -pirazol-1-il}-4-metil-benzoico (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) fue agitado a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el solvente y el residuo fue suspendido en EtOAc y se lavó con agua, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio. El producto 3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil] -pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil- benzamida 6 fue obtenido en forma de un sólido amarillo claro (45 mg, 10%), después de purificación por cromatografía de columna (EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N 100/10/1). HPLC (4 minutos en gradiente) t<sub>R</sub> 1.69 min; MS m/z 490.24 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 14**

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



25 A. Etil éster del ácido 3-Benciloxi-benzoico

Se agregaron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.9 g, 50 mmol) y 18-crona-6 a una solución de éster etílico de ácido 3-hidrocibenzoico 1 (8.3 g, 50 mmol) en acetona (100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido fue retirado por filtración. El filtrado fue concentrado in vacuo para dar el éster etílico del ácido 3-benciloxibenzoico 2 en forma de un líquido incoloro

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

Se agregó 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 nitrógeno. La mezcla fue agitada a -78°C durante 30 minutos. Se agregó entonces gota a gota una

5 solución de etil éster de ácido 3-benciloxibenzoico 2 en 500 mL de THF anhidro a la mezcla de reacción. La mezcla fue agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora antes de agregar agua. La fase orgánica fue separada. La fase acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico hasta pH aproximadamente de 2 y extraída con EtOAc. Se combinaron las capas de THF y EtOAc y se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se eliminó el solvente in vacuo y el residuo sólido fue triturado con  $\text{Et}_2\text{O}$  y secado in vacuo. El producto deseado 3-(3-benciloxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo 3 fue obtenido en forma de un sólido marrón claro (11.0g, 87%).

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

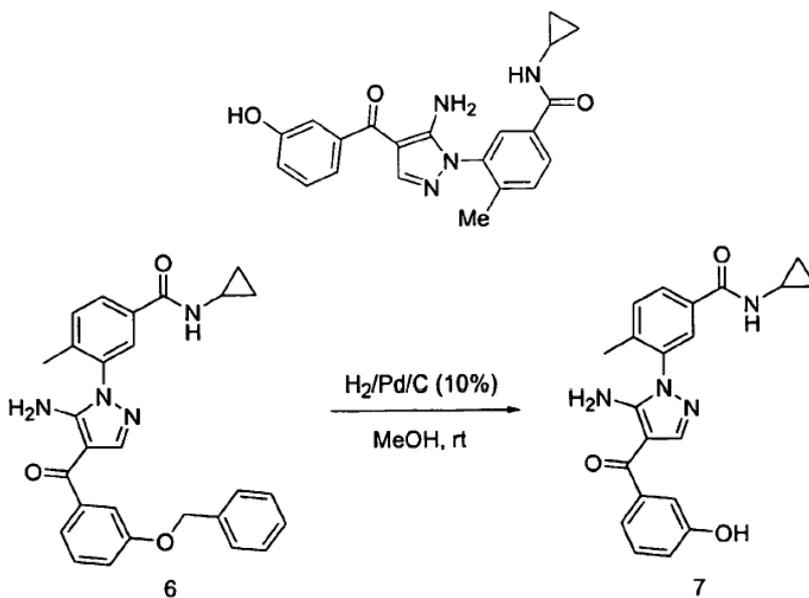
10 Se agregó N,N-dimetilformamida dimetil acetal (10 mL) a la solución de 3-(3-benciloxi-fenil)-3-oxopropionitrilo 3 (2.5 g, 10 mmol) en DMF (20 mL, seco) y la mezcla se agitó a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas. Se eliminó el solvente y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de sílica gel (EtOAc como eluyente). El producto 2-(3-benciloxi-benzoil) -3-dimetilamino-acrilonitrilo 4 fue obtenido en forma de un sólido amarillo claro (2.6g, 90%).

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

15 2-(3-Benciloxi-benzoil) -3-dimetilamino-acrilonitrilo 4 (147 mg, 0.5 mmol) y N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida, sal de ácido trifluoroacético 8 (Ejemplo 6C, 240 mg, 0.75 mmol), se disolvieron en DMF (5 mL) y se calentaron  $160^{\circ}\text{C}$  en horno microondas durante 30 minutos. Se eliminó el solvente y el residuo fue purificado en columna (EtOAc/hexanos 3:1). El producto 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida 6 se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro (120mg, 52%).

**EJEMPLO 15**

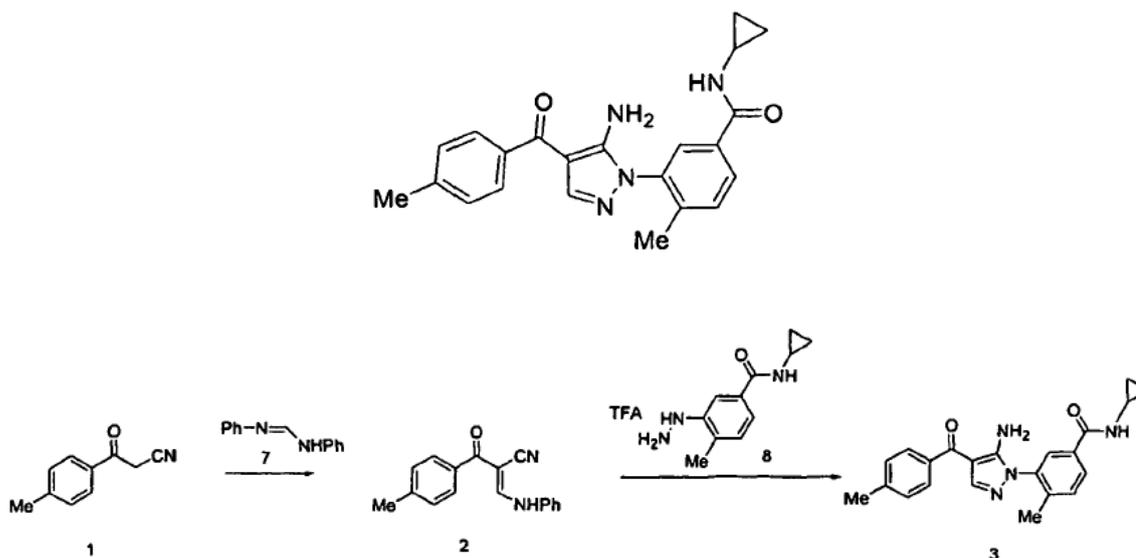
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida



20 Se disolvió 3-[5-Amino-4-(3-benciloxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida 6 (200 mg, 0.43 mmol) en MeOH (10 mL). Se agregó catalizador de paladio al 10% sobre carbono activado (seco) se agitó en una atmosfera de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador fue retirado por filtración y el solvente se eliminó in vacuo. El producto 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida 7 fue obtenido en forma de un sólido amarillo claro (140mg, 87%).

**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

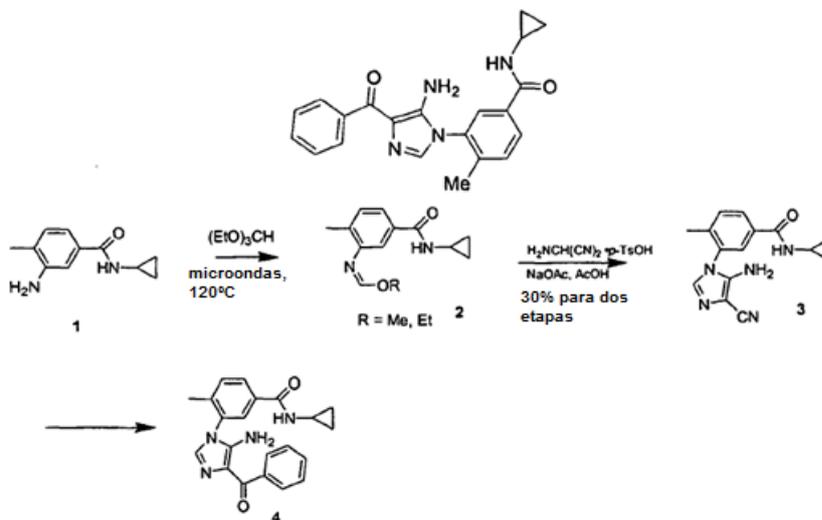
Una mezcla de 4-toluilacetoniitrilo 1 (4.0 g, 25 mmol) y N,N-difenilformamida (4.9 g, 25 mmol) en tolueno seco (50 mL) fue calentada a 85°C durante 16 horas bajo nitrógeno. La mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente y se agregaron 170 mL de hexanos. Se formó un precipitado amarillo después de que la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 minutos. El sólido fue recolectado a partir de un matraz con frita, y se lavó con hexanos para dar 2-(4-metil-benzoil) -3-fenilaminoacrilonitrilo 2 puro (4.5 g, 68%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, J = 13.0, 1 H), 7.86 (d, J = 7.9, 2 H), 7.42 (t, J = 7.4, 1H), 7.28-7.25 (m, 3 H), 7.19 (d, J = 7.6, 1H), 2.41 (s, 3H) ppm.

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

Una mezcla 2-(4-metil-benzoil) -3-fenilamino-acrilonitrilo 2 (205 mg, 0.78 mmol), N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida sal de ácido trifluoroacético 7 (Ejemplo 6C, 250 mg, 0.78 mmol) y diisopropiletilamina (0.14 mL, 0.78 mmol) en 8 mL de etanol se calentó a 65°C durante 18 horas. Se eliminó el solvente y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de sílica gel (EtOAc/hexanos, gradiente de 1/3 a 3/1). El producto fue purificado adicionalmente por trituración con Et<sub>2</sub>O para dar 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida 3 en forma de un sólido blanco (64mg, 22%). HPLC (4 minutos en gradiente) t<sub>R</sub> 2.26 min; MS m/z 375.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (d, J = 4.0, 1H), 7.93 (d, J = 8.0, 1H), 8.51 (d, J = 4.0, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.9, 2 H), 7.53 (d, J = 8.0, 1H), 7.35 (d, J = 7.9, 2 H), 6.95 (bs, 2 H), 2.86 (m, 1H), 2.40 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 0.68 (m, 2 H), 0.56 (m, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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-metil- benzamida



#### A. 3-(5-Amino-4-cianoimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida

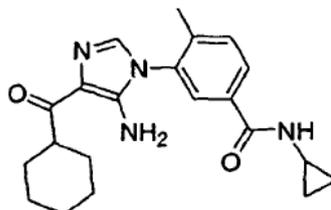
Una mezcla de 3-amino-N-ciclopropil-4-metil- benzamida 1 (380 mg, 2.0 mmol) en 2.0 mL de ortoformiato de trietilo se agitó a 120°C en microondas durante 20 minutos. El solvente fue retirado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en 5 mL de ácido acético y luego se añadió p-toluenosulfonato de aminomalnonitrilo (506 mg, 2.0 mmol) y acetato de sodio (164 mg, 2.0 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue diluida con 20 mL de agua y luego su pH fue ajustado a 8.0 mediante NaOH acuoso. La mezcla resultante fue extraída con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron in vacuo y se evaporaron. El residuo fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel (cloruro de metileno: metanol 10/1) para dar 3-(5-amino-4-cianoimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida 3 en forma de un sólido incoloro (170 mg, 30%). HPLC (4 minutos en gradiente)  $t_R = 1.39$  min; MS  $m/z$  282 [M+H].

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

A una solución de 3-(5-amino-4-cianoimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida 3 (56.4 mg, 0.2 mmol) en THF seco (10 mL) bajo nitrógeno se agregó bromuro de fenilmagnesio (1M, 1 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se agregó solución de HCl (3 N, 10 mL) y la mezcla fue agitada durante la noche. La solución fue neutralizada con NaOH acuoso diluido. La mezcla fue extraída con acetato de etilo (100 ml x 2), se lavó con agua y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del solvente dio un residuo que fue purificado por HPLC para dar 3-(5-Amino-4-benzoilimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida en forma de un sólido blanco (56 mg, 78%). LCMS (4 minutos en gradiente)  $t_R = 2.07$  min; MS  $m/z$  361.17 [M + H]<sup>+</sup>

### EJEMPLO 18

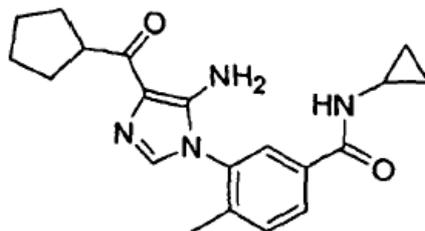
Preparación de 3-(5-Amino-4-ciclohexanecarbonilimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida



Procedimiento similar como en el EJEMPLO 17 excepto que se usó ciclohexilmagnesio bromuro en lugar de fenil magnesio bromuro. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R = 2.01$  min; MS  $m/z$  367.29 [M+H]<sup>+</sup>.

### EJEMPLO 19

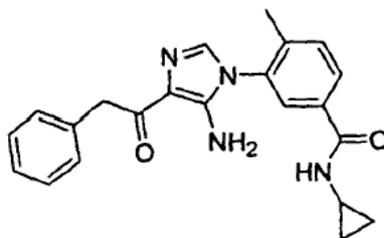
Preparación de 3-(5-Amino-4-ciclopentanecarbonilimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida



Procedimiento similar como en el Ejemplo 17 excepto que se usó ciclopentilmagnesio bromuro en lugar de fenil magnesio bromuro. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1.92 min; MS  $m/z$  353.22  $[M+H]^+$ .

#### EJEMPLO 20

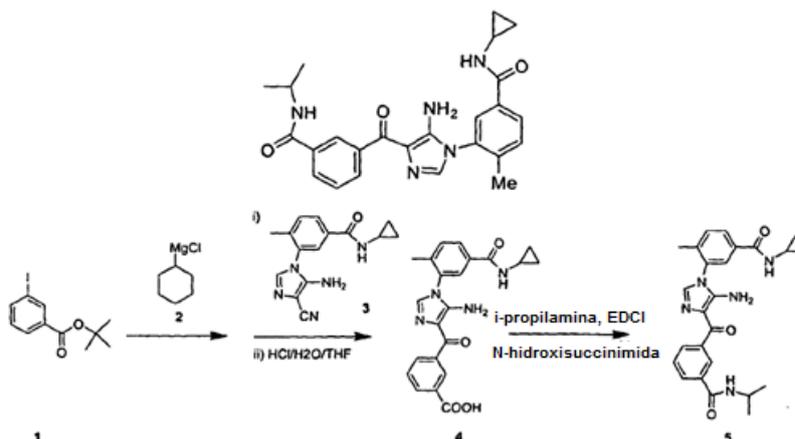
- 5 Preparación de 3-(5-Amino-4-fenilacetil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida



Procedimiento similar como en el EJEMPLO 17 excepto que se usó bencilmagnesio bromuro en lugar de fenil magnesio bromuro. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  2.14 min; MS  $m/z$  375.20  $[M+H]^+$ .

#### EJEMPLO 21

- 10 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

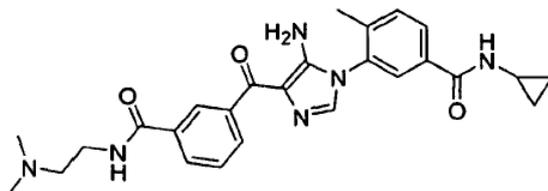
- 15 A una solución tert-butil éster de ácido 3-yodobenzoico (4.6g) en THF (20 mL) a  $-40^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  se agregó cloruro de ciclohexilmagnesio (2M en THF, 8.5 mL). La solución se mantuvo a  $-40^\circ\text{C}$  hasta  $0^\circ\text{C}$  durante 20 minutos, cuando se agregó 3-(5-amino-4-cianoimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó HCl (4 M, 10 mL) y la mezcla se calentó a 40 hasta  $45^\circ\text{C}$  durante la noche. La mezcla fue neutralizada con solución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y extraída EtOAc (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna (AcOEt: MeOH= 6:1) dio el producto deseado (0.46g).

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

- 5 Una solución de ácido 4 (160 mg), EDCI (90 mg), y N-hidroxisuccinimida (53 mg) en DMF (2 mL) se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (12 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (15 mL x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del solvente dio un residuo, en el cual se agregó EtOAc (4 mL) y 2-propilamina (1.2 equivalente). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna para dar el producto deseado (rendimiento: 80%). HPLC (4 minutos en gradiente) t<sub>R</sub> = 2.00 min; MS m/z 446,19 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 22**

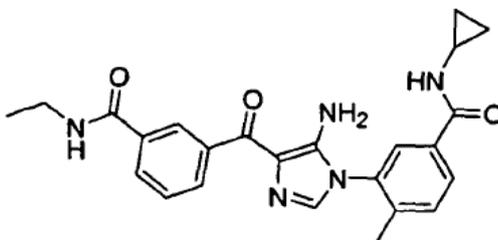
- 10 Preparación de 3-[5-Amino-4-[3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-benzoil] -imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Procedimiento similar como en el EJEMPLO 21 excepto que se usó 2-dimetilaminoetilamina en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 2.18 min; MS m/z 475.15 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 23**

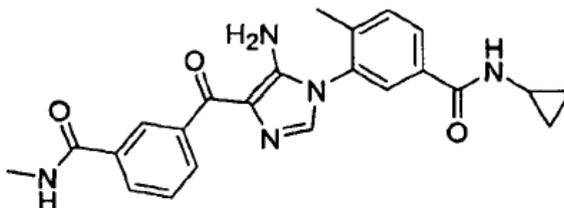
- 15 Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-etilcarbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida



Procedimiento similar como en el Ejemplo 21 excepto que se usó etilamina en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 1.70 min; MS m/z 432.18 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 24**

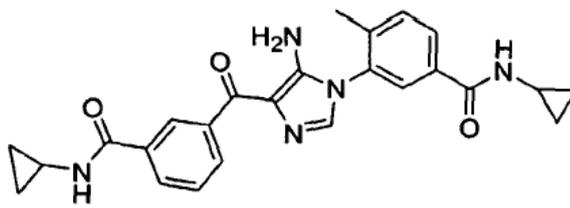
- 20 Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-metilcarbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida



Procedimiento similar como en el Ejemplo 21 excepto que se usó metilamina en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 1.61 min; MS m/z 418.15 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 25**

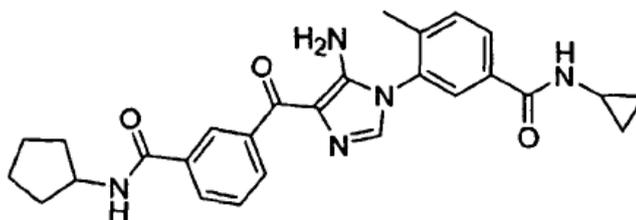
Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-ciclopropilcarbamoyl-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida



5 Procedimiento similar como en el Ejemplo 21 excepto que se usó ciclopropilamina en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1.74 min; MS m/z 444.14  $[M+H]^+$ .

**EJEMPLO 26**

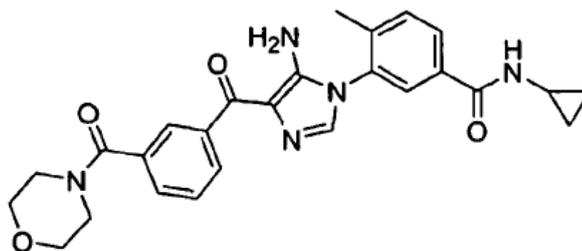
Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-ciclopentilcarbamoyl-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida



10 Procedimiento similar como en el Ejemplo 21 excepto que se usó ciclopentilamina en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1.95 min; MS m/z 472.24  $[M+H]^+$ .

**EJEMPLO 27**

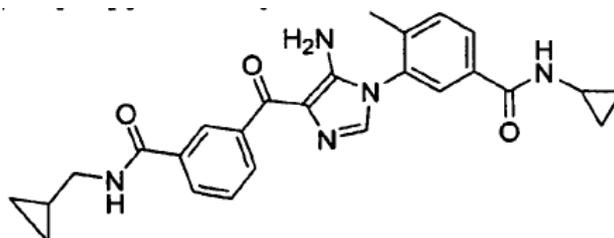
Preparación de 3-[5-Amino-4-[3-(morfolina-4-carbonil)-benzoil] -imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida



15 Procedimiento similar como en el Ejemplo 21 excepto que se usó morfolina en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1.67 min; MS m/z 474.17  $[M+H]^+$ .

**EJEMPLO 28**

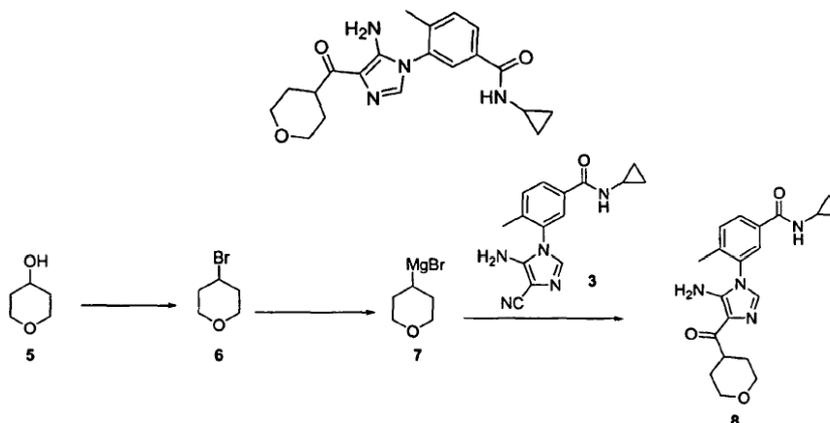
Preparación de 3-[5-Amino-4-[3-(ciclopropilmetil-carbamoyl)-benzoil] -imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida



Procedimiento similar como en el Ejemplo 21 excepto que se usó ciclopropilmetilamina en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1.86 min; MS  $m/z$  458.23  $[M+H]^+$ .

**EJEMPLO 29**

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



5

A. 4-bromo-tetrahidro-pirano.

Se disolvieron tetrahidro-4H-piran-4-ol (1.0g, 10mmol), tetrabromuro de carbono (3.6g, 11 mmol) y trifenilfosfina (3.1 g, 12mmol) en  $CH_2Cl_2$  (25 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda fue concentrada y luego purificada por cromatografía instantánea sobre sílica gel (EtOAc:Hexanos = 1:20), y el producto fue obtenido en forma de un aceite incoloro (1.4g, 87%).

10

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

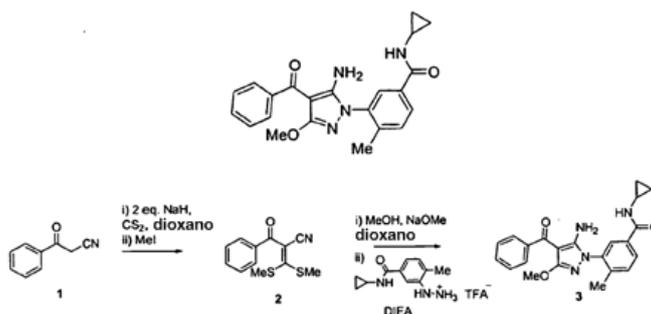
Una solución de 4-bromo-tetrahidro-pirano (0.82g, 5mmol) en THF seco (10mL) fue agregada gota a gota a la suspensión de magnesio (132mg, 5.5 mmol) y yodo (25 mg) en THF seco (20 ml) a 50°C bajo  $N_2$ . La mezcla fue agitada durante 30 minutos después de la adición a 50°C y luego enfriada hasta temperatura ambiente. Luego se agregó una solución en THF (10 mL) de 3-(5-amino-4-cianoimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida (90 mg, 0,32 mmol) fue agregada a la mezcla de reacción y fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se detuvo con HCl (2N) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH de la solución se ajustó pH aproximadamente 8 con  $K_2CO_3$  acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna sobre sílica gel (EtOAc ~ EtOAc: MeOH:  $Et_3N$  = 100:10:1), y el producto fue obtenido en forma de un sólido color beige (35 mg, 30%). HPLC (4 minutos en gradiente)  $t_R$  = 3.05 min; MS  $m/z$  369.18  $[M+H]^+$ .

15

20

**EJEMPLO 30**

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



25 A. 2-Benzoil-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo

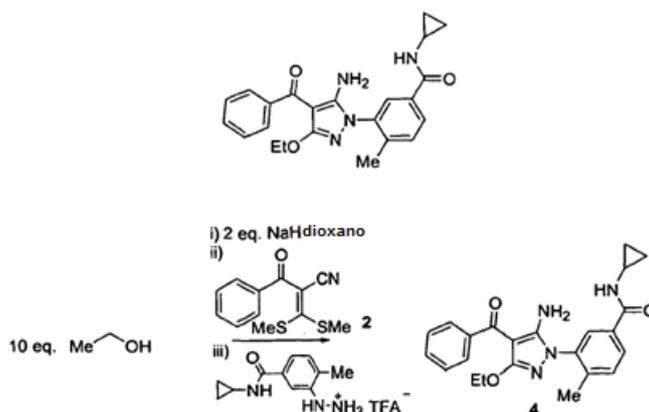
A una solución en agitación de benzoilacetonitrilo 1 (7.50 g, 51.7 mmol) en THF (100 mL) a 0°C se agregó hidruro de sodio seco (2.61 g, 103 mmol). La suspensión resultante fue agitada a 0°C durante 45 minutos antes de agregar disulfuro de carbono (2.39 ml, 54.8 mmol). La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución roja resultante fue enfriada a 0°C y se agregó yodometano (6.75 ml, 109 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó in vacuo. El residuo fue diluido en éter y fue lavado con salmuera. La capa acuosa fue extraída dos veces con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con tiosulfato de sodio al 5% y luego salmuera. La capa orgánica fue secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada para dar 2-benzoil-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo 2 en forma de un polvo de amarillo (9.5 g, 74%). El producto fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

#### 10 B. 3-(5-Amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida

Se agregó sodio (317 mg, 13.8 mmol) a metanol (10 mL) a 0°C. Después de que todo el sodio se había consumido, esta solución de metóxido de sodio se agregó a una solución en agitación de 2-benzoil-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo 2 (3.12 g, 12.5 mmol) en dioxano (30 mL) a 0°C. La reacción fue calentada hasta temperatura ambiente y luego calentada a 80°C durante 3 horas. La solución roja oscura fue enfriada hasta temperatura ambiente y se agregó a una solución de sal de ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil- benzamida (4.00 g, 12.5 mmol) y diisopropilamina (2.18 ml, 12.5 mmol) en dioxano (15 mL). La mezcla fue calentada a 85°C durante otras 6 horas. El solvente fue eliminado in vacuo. El residuo fue diluido en solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y luego se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 75 a 90% de EtOAc/hexanos) y por recristalización desde EtOAc para dar la 3-(5-amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida 3 deseada en forma de un sólido blanco (950 mg, 19%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 2.33 min; MS m/z 391.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.50 (d, J = 3.4, 1 H), 7.91 (d, J = 7.9, 1H), 7.85 (s, 1H), 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; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125MHz) 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.

### EJEMPLO 31

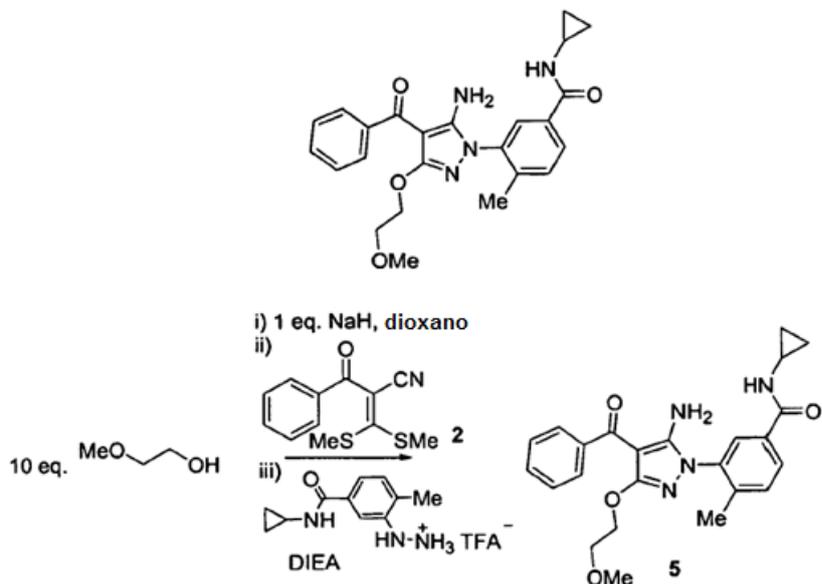
Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-3-etoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida



Se agregó etanol (0.47 mL, 8.0 mmol) a una solución de hidruro de sodio seco (41 mg, 1.6 mmol) en dioxano (2 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 2-Benzoil-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo 2 (0.20 g, 0.80 mmol), y la mezcla fue agitada a 85°C durante 2.5 horas. La mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente. Se agregó sal del ácido trifluoroacético de N-Ciclopropil-3-hidrazino-4-metil- benzamida (0.26 g, 0.80 mmol) y la reacción se calentó a 85°C durante otras 3 horas. Los solventes fueron eliminados in vacuo. El residuo fue diluido en solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 75 a 85% de EtOAc/hexanos). El producto fue purificado adicionalmente por lavado con una mezcla caliente de EtOAc y hexanos para dar la 3-(5-amino-4-benzoil-3-etoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida 4 deseada en forma de un sólido blanco (27 mg, 8.3%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 2.37 min; MS m/z 405.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.49 (d, J = 4.0, 1 H), 7.90 (d, J = 8.0, 1 H), 7.85 (s, 1H), 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, 1H), 2.19 (s, 3 H), 1.09 (t, J = 7.0, 3H), 0.69 (m, 2 H), 0.58 (m, 2 H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125MHz) 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 32**

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



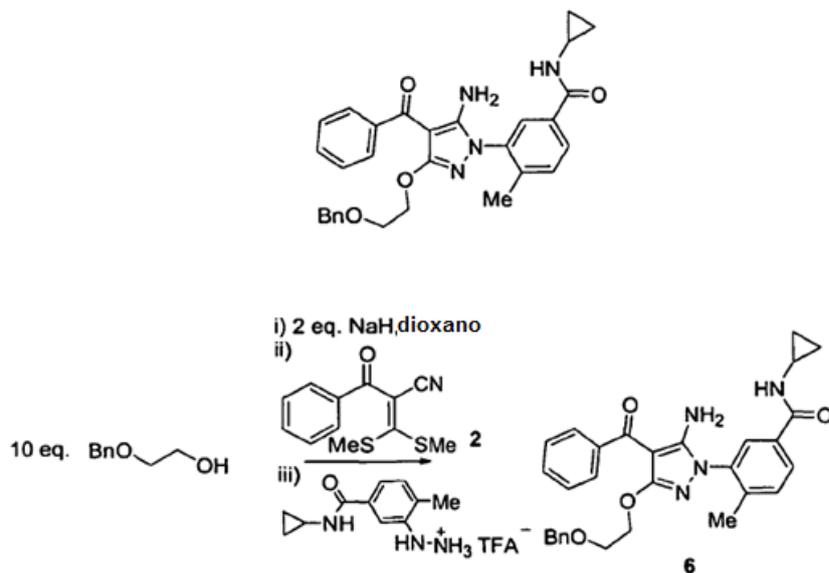
5 Se agregó hidruro de sodio seco (21 mg, 0.84 mmol) a una solución de 2-metoxietanol (0.63 mL, 8.0 mmol) en dioxano (2 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó 2-Benzoil-3,3-bis-

10 metilsulfanilacrilonitrilo 2 (0.20 g, 0.80 mmol), y la mezcla se agitó a 85°C durante 4 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente. Se agregó 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 la reacción se calentó a 85°C durante otras 11 horas. Los solventes fueron eliminados in vacuo. El residuo fue diluido en solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 70 a 90% EtOAc/hexanos). El producto fue purificado con una mezcla caliente de EtOAc y hexanos para dar la 3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-metoxi-etoxi)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida 5 deseada en forma de un sólido blanco (60 mg, 17%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 2.17 min; MS m/z 435.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 8.47 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 7.9, 1H), 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.

15

**EJEMPLO 33**

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



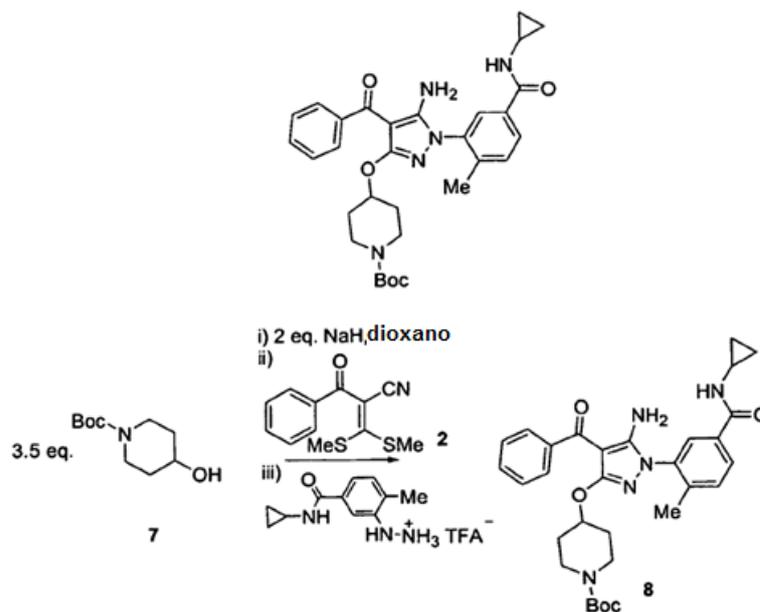
5 Se agregó hidruro de sodio seco (21 mg, 0.84 mmol) a una solución de 2-benciloxietanol (1.1 ml, 8.0 mmol) en dioxano (2 ml) a 0°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 35 minutos. Se agregó 2-Benzoil-3,3-bis-metilsulfanilacrilonitrilo 2 (0.20 g, 0.80 mmol), y la mezcla fue agitada a 80°C durante 2.5 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente. Se agregó sal del ácido trifluoroacético de N-Ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (0.26 g, 0.80 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante otras 8.5 horas. Después la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, los solventes se eliminaron in vacuo. El residuo fue diluido en solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 60 a 85% de EtOAc/hexanos). El producto fue purificado adicionalmente por lavado con EtOAc caliente para dar la 3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-benciloxi-etoxi)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida 6 deseada en forma de un sólido blanco (74 mg, 18%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 2.57 min; MS m/z 511.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 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.

10

15

### EJEMPLO 34

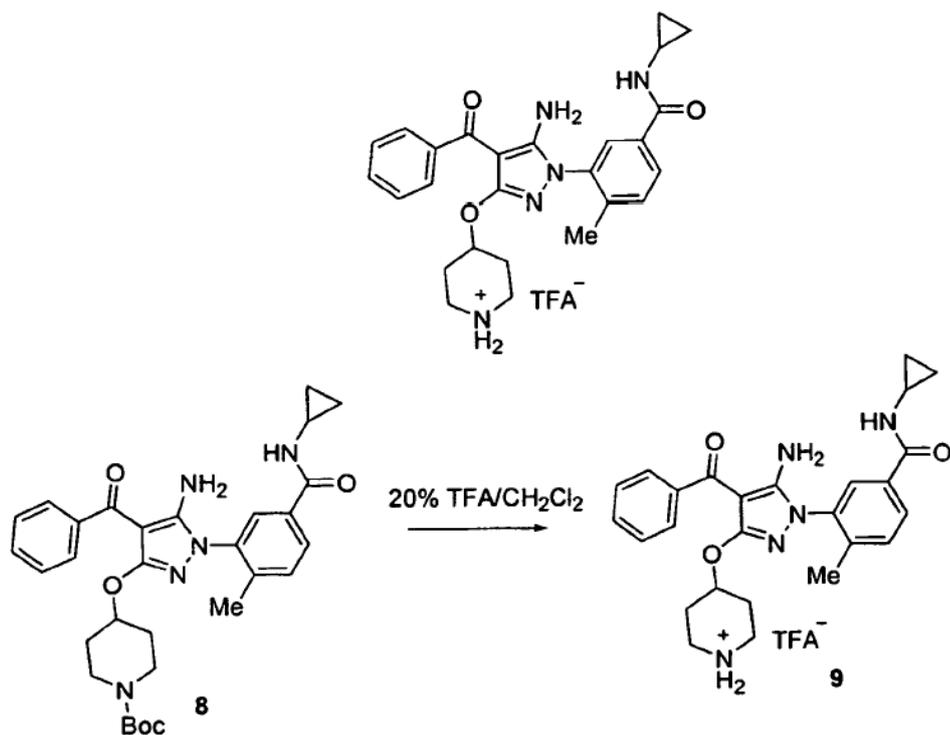
Preparación de tert-butil éster del ácido 4-[5-amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico



Se agregó hidruro de sodio seco (41.0 mg, 1.60 mmol) a una solución de ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico éster tert-butílico 7 (0.565 g, 2.81 mmol) en dioxano (2 mL) a 0°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregó 2-Benzoil-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo 2 (0.20 g, 0.80 mmol), y la mezcla fue agitada a 65°C durante 4 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente. Se agregó sal del ácido trifluoroacético de N-Ciclopropil-3-hidrazino-4-metil- benzamida (0.26 g, 0.80 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante otras 3 horas. Después de que la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, se retiraron los solventes in vacuo. El residuo fue diluido en solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y extraído tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, filtraron y concentraron. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 65 a 85% de EtOAc/hexanos). El producto fue purificado adicionalmente por el lavado con EtOAc en caliente para dar el tert-butil éster de ácido 4-[5-amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropilcarbamoyl-2-metil-fenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico 8 en forma de un sólido blancuzco (70 mg, 16%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 2.63 min; MS m/z 559.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 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 35

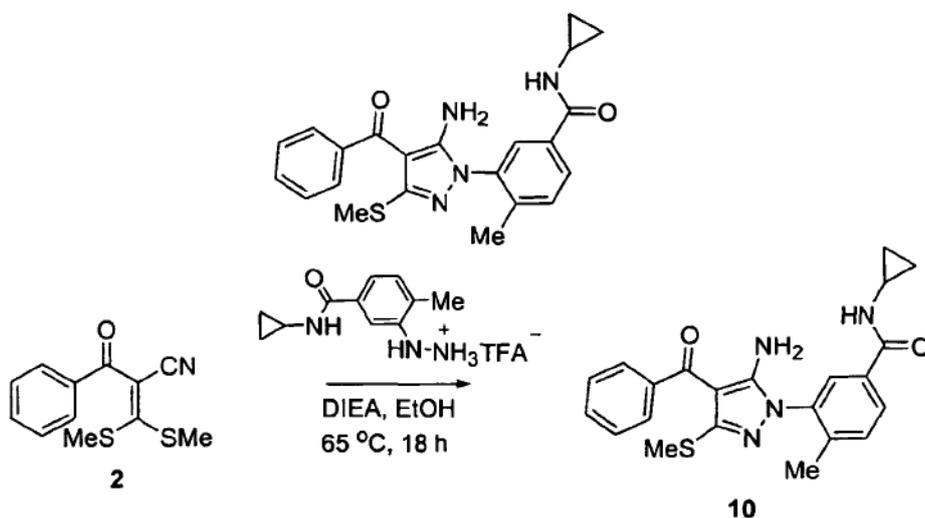
Preparación de sal de trifluoroacetato de 3-[5-amino-4-benzoil-3-(piperidin-4-iloxi)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida



5 A una solución de tert-butil éster del ácido 4-[5-amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metilfenil)-1H-pirazol-3-  
 10 iloxi]-piperidin-1-carboxílico 8 (5.0 mg, 0.0089 mmol) en diclorometano (2.0 ml) se agregó ácido trifluoroacético (0.5 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Los volátiles fueron eliminados in vacuo y el residuo fue lavado con éter y una pequeña cantidad de EtOAc para dar la sal de trifluoro acetato de 3-[5-amino-4-benzoil-3-(piperidin-4-iloxi)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida 9 deseada en forma de un sólido blanco (3.0 mg, 59%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1.75 min; MS  $m/z$  460.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  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 36

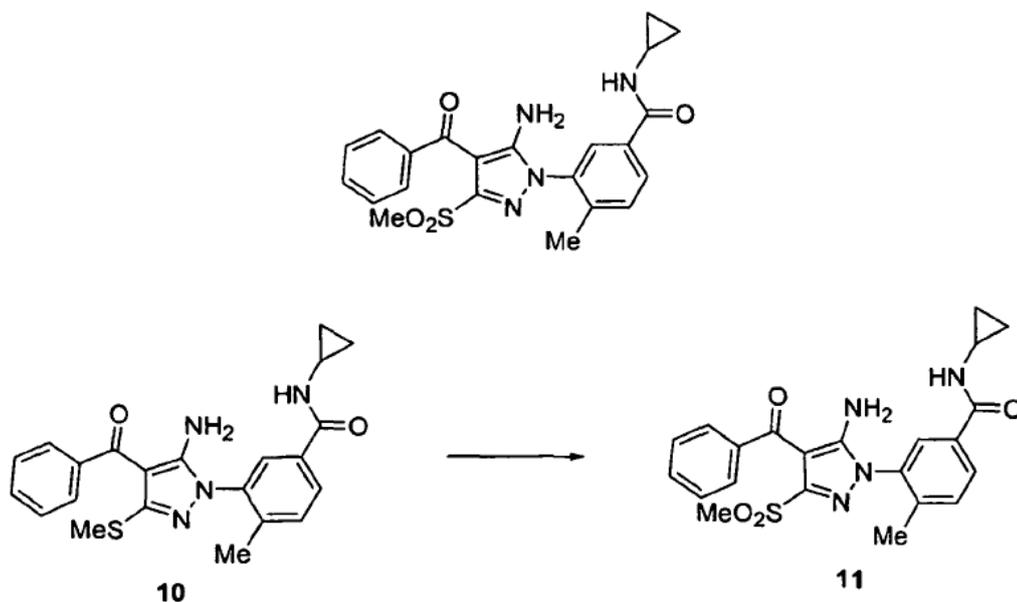
Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-3-metilsulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida



5 A una solución de benzoil-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo 2 (0.218 g, 0.874 mmol) en etanol (5 ml) se agregó 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). La mezcla fue calentada a 65°C durante 18 horas. La mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente. Se eliminaron los solventes in vacuo. El residuo fue diluido en solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 65 a 100% EtOAc/hexanos). El producto fue purificado adicionalmente por lavado con una mezcla caliente de EtOAc y hexanos para dar la 3-(5-amino-4-benzoil-3-metilsulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida 10 en forma de un sólido blancuzco (57 mg, 16%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 2.34 min; MS m/z 407.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.50 (d, J = 4.0, 1 H), 7.93 (dd, J = 1.2, 7.9, 1H), 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; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 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 37

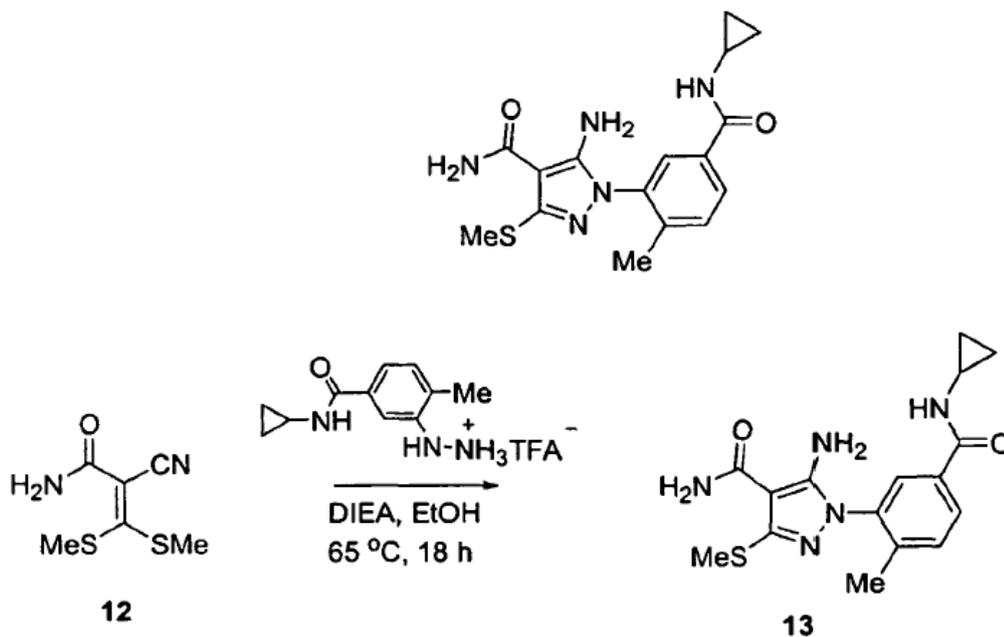
Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-3-metanosulfonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida



15 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 agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (70-75%, 53 mg, 0.22 mmol). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego almacenada a 4°C durante la noche. Por calentamiento hasta temperatura ambiente, el producto comenzó a precipitar. El sólido blanco fue recolectado sobre un embudo con frita y fue lavado con diclorometano y éter para dar la 3-(5-amino-4-benzoil-3-metanosulfonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida 11 deseada (27 mg, 63%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 1.98 min; MS m/z 439.08 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.53 (d, J = 3.7, 1 H), 7.97 (d, J = 8.1, 1 H), 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.

### 25 EJEMPLO 38

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

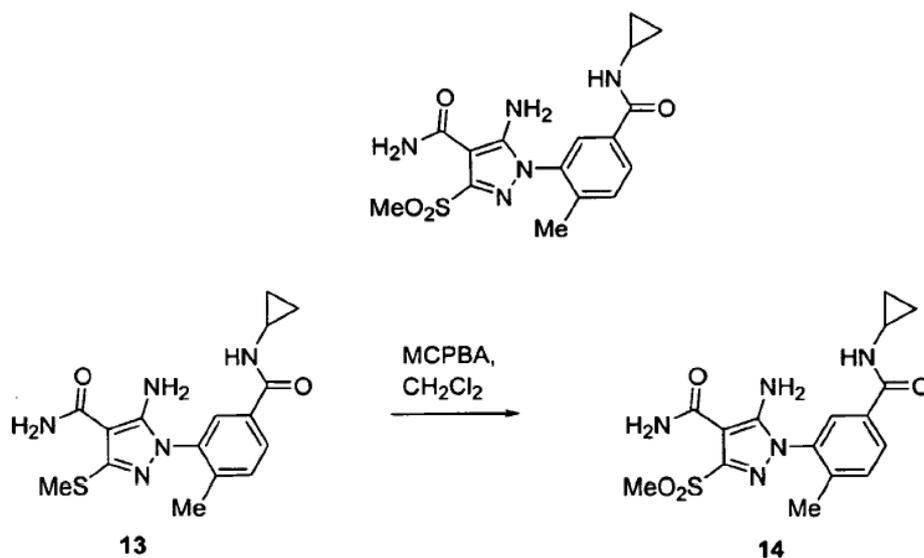


5 A una solución de 2-ciano-3,3-bis-metilsulfanil-acrilamida 12 (100 mg, 0.574 mmol) en etanol (5 ml) se agregó sal de ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (0.183 g, 0.574 mmol) y diisopropilietamina (0.100 ml, 0.574 mmol). La mezcla fue calentada a 65°C durante 18. La mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente. Los solventes fueron eliminados in vacuo. Se agregó EtOAc al residuo y precipitó un sólido. El sólido fue recolectado sobre un embudo con frita y fue lavado con EtOAc y éter para dar la amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metilfenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico 13 deseada. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1,98 min; MS m/z 439,08

10  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{HNMR}$ (DMSO- $d_6$ ,500NMz)  $\delta$  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 39

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

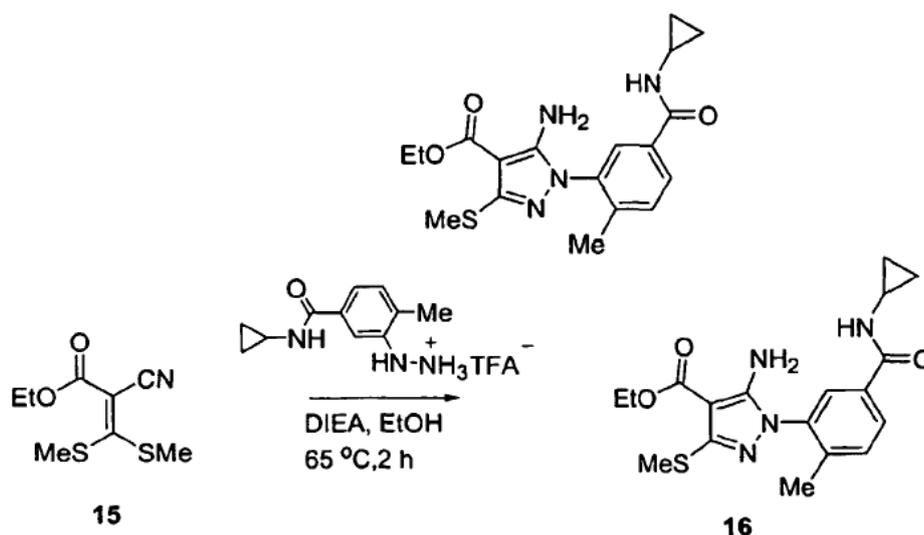


HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  2.18 min; MS  $m/z$  439.27  $[M+H]^+$ ,

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 agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (70-75%, 157 mg, 0.637 mmol). La solución clara resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y la mezcla se agitó vigorosamente durante un mínimo. La suspensión resultante fue filtrada sobre un embudo con frita, y el sólido recolectado fue lavado tres veces con  $\text{H}_2\text{O}$ , y tres veces con éter para dar la amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metanosulfonil-1H-pirazol-4-carboxílico 14 deseada en forma de un sólido blanco (87 mg, 80%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1.66 min; MS  $m/z$  378.1  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  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 40

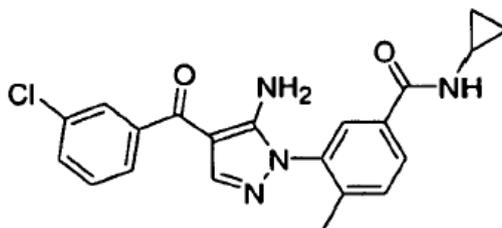
Preparación del etil éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico



15 A una solución de etil éster de ácido 2-ciano-3,3-bis-metilsulfanil-acrylic 15 (78.0 mg, 0.359 mmol) en etanol (3 ml) se agregó 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). La mezcla se calentó a 65°C durante 2 horas. La mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente. Se eliminaron los solventes in vacuo. Se agregaron EtOAc y éter al residuo y precipitó un sólido. El sólido fue recolectado sobre un embudo con frita y fue lavado con EtOAc y éter para dar el etil éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil- 2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico deseado 16 en forma de un sólido blanco (80 mg, 59%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  2.18 min; MS  $m/z$  375.1  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  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. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1.66 min; MS  $m/z$  378.1  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  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;  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125MHz)  $\delta$  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 Una solución de 3-clorobenzoylacetonitrilo (476 mg, 2.66 mmol, 1.0 eq) y difenilformamidina (522 mg, 2.66 mmol, 1.0 eq) en 25 mL de tolueno se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se calentó a 100°C durante la noche. La solución se enfrió y se diluyó con hexanos. El sólido resultante fue filtrado y secado para proporcionar el producto deseado (566 mg, 75%). HPLC (4 minutos 10-95 como gradiente)  $t_R$  2.97 min; MS  $m/z$  283.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  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.

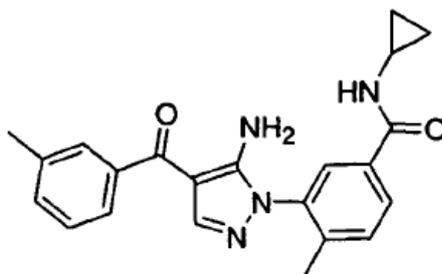
B. 3-[5-Amino-4-(3-clorobenzoil) -pirazol-1-il] -N-cytopropil-4-metil- benzamida

10 Una solución de 2-(3-clorobenzoyl) -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 mL, 0.22 mmol, 1.0 eq) en 10 mL de etanol se calentó a 65°C durante 20 horas. Después de enfriar, la mezcla fue concentrada y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel empacada y se eluyó con hexanos/acetato de etilo 7/3 para eliminar los subproductos seguido por acetato de etilo/hexanos 3/2 para eluir el compuesto del título (33 mg, 38 %)

15 en forma de un sólido marrón. HPLC (4 minutos 10-95 como gradiente)  $t_R$  2.35 min; MS  $m/z$  395.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ),  $\delta$  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;  $^{13}C$  NMR ( $CD_3OD$ ),  $\delta$  187.1, 168.1, 151.9, 141.0, 140.9, 140.0, 134.9, 133.8, 132.8, 130.9, 130.5, 129.4, 128.1, 127.0, 126.1, 125.6, 102.6, 22.1, 15.7, 4.6 ppm.

**EJEMPLO 42**

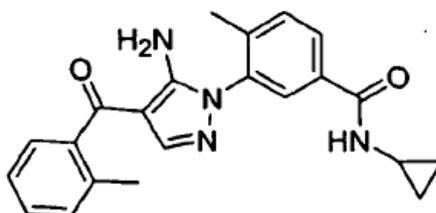
Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-metil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4 metilbenzamida



20 Procedimiento similar al Ejemplo 41 excepto que se usó 3-metilbenzoylacetonitrilo en lugar de 3-clorobenzoylacetonitrilo. HPLC (4 minutos 10-95 como gradiente)  $t_R$  2.27 min; MS  $m/z$  375.16  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ),  $\delta$  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**

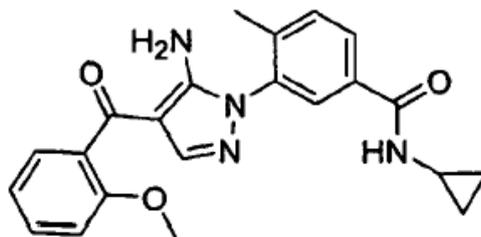
Preparación de 3-[5-Amino-4-(2-metilbenzoyl)pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida



Procedimiento similar como en el Ejemplo 41 excepto que se usó 2-metilbenzoilacetnitrilo en lugar de 3-clorobenzoilacetnitrilo. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  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

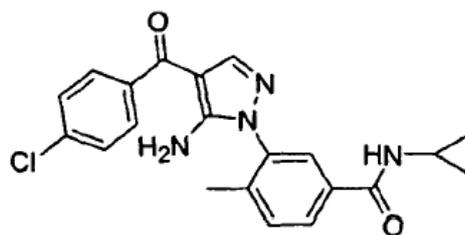


5

Procedimiento similar como en el Ejemplo 41 excepto que se usó 2-metoxibenzoilacetnitrilo en lugar de 3-clorobenzoilacetnitrilo. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  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

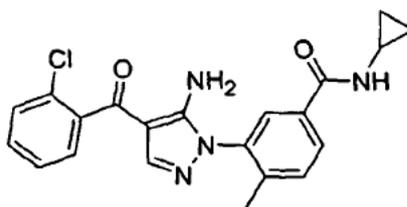


10

Procedimiento similar como en el Ejemplo 41 excepto que se usó 3-metilbenzoilacetnitrilo en lugar de 3-clorobenzoilacetnitrilo. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  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



15

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

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 se calentó a 85°C durante la noche. Se retiró la fuente de calentamiento y el producto deseado comenzó a precipitar lentamente desde la solución. El sólido resultante se filtró y se secó para proveer el producto deseado (826 mg, 52%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  3.13 min; MS m/z 283.2  $[M+H]^+$ .

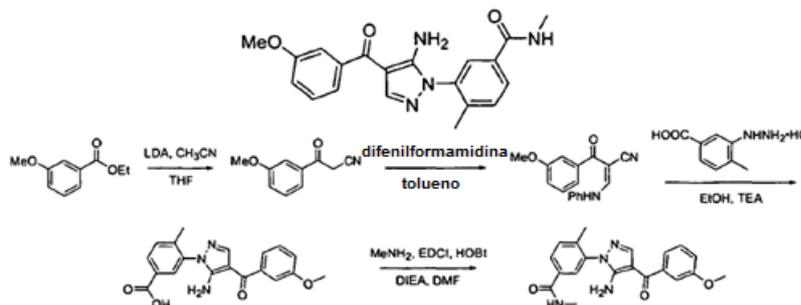
20

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

Una solución de 2-(2-clorobenzoil) -3-fenilaminoacrilonitrilo (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 mL, 0.22 mmol, 1.0 eq) en 20 mL de etanol se calentó a 60°C durante 48 horas. Después de enfriar, la mezcla fue concentrada y el residuo se disolvió en el mínimo de acetato de etilo. Se agregaron 100 ml de éter dietílico y el precipitado fue filtrado y secado para proveer el producto deseado (50 mg, 39%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  2.51 min; MS  $m/z$  395.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (DMSO),  $\delta$  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-dimetil- benzamida



10

#### A. 3-metoxibenzoilacetonitrilo

A una solución en agitación de 3-metoxibenzoato de etilo (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  $N_2$  se agregó mediante una cánula una solución fresca preparada de LDA (diisopropilamina, 5.3 mL, 38.0 mmol, 2.04 equivalentes y n-butilitio 2.5 M en hexanos, 15.25 mL, 38.0 mmol, 2.04 equivalentes). La reacción se agitó a esa temperatura durante 3 horas y luego se calentó a 0°C durante 1 hora. La reacción fue detenida con 10 ml de  $NH_4Cl$  saturado y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel para proveer el producto en forma de un sólido blancuzco.

15

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

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 se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas luego se calentó a 100°C durante la noche. La solución se enfrió y diluyó con hexanos. El sólido resultante fue filtrado y secado para proporcionar el producto deseado. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  3.05 min; MS  $m/z$  279.2  $[M+H]^+$ .

20

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

Una solución de 2-(3-clorobenzoil) -3-fenilaminoacrilonitrilo (63 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq), clorhidrato de ácido 3-hidrazino-4-metilbenzoico (72 mg, 0.22 mmol, 1 eq), y trietilamina (31 mL, 0.22 mmol, 1.0 eq) En 10 mL de etanol se calentó a 65°C durante 20 horas. Después de enfriar, la mezcla fue concentrada y el residuo fue purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel empacada y se eluyó con hexanos/acetato de etilo 7/3 para eliminar los subproductos seguido por acetato de etilo/hexanos 3/2 para eluir el compuesto del título (15 mg, 32%) en forma de un sólido marrón.

30

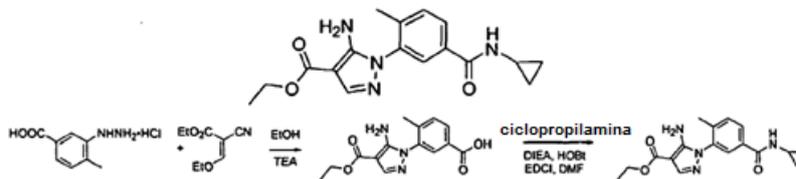
#### D. 3-[5-Amino-4-(3-metoxibenzoil) -pirazol-1-il] -4,N-dimetil- benzamida

A una solución en agitación de 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 agregó EDCI (41 mg 0.21 mmol, 1.5 eq), HOBT (29 mg, 1.5 mmol, 2.0 eq), y diisopropilamina (55 mg, 0.43 mmol, 3.0 eq) y la solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente cuando se agregó clorhidrato de metilamina (13 mg, 0.19 mmol, 1.5 eq) y la reacción agitó durante 1 hora. La mezcla fue diluida con EtOAc (300 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró. El producto fue purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel para proporcionar el producto (15 mg, 32%) en forma de un sólido marrón: HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1.97 min; MS  $m/z$  365.2  $[M+H]^+$ .

35

**EJEMPLO 48**

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



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

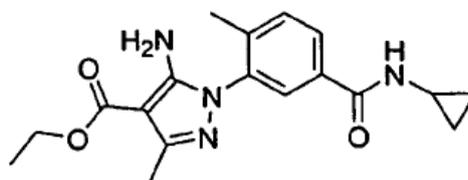
- 5 A una solución agitada de clorhidrato de ácido 3-hidrazina-4-metilbenzoico (Ejemplo 3A, 478 mg, 2.36 mmol, 1.0 eq) en 20 mL de etanol se agregó etil(etoximetil)cianoacrilato (399 mg, 2.36 mmol, 1.0 eq) y trietilamina (329  $\mu$ L, 2.36 mmol, 1.0 eq) y la mezcla se calentó a 65°C durante 5 horas. Después de reposo a temperatura ambiente durante la noche, se agregaron clorhidrato de ácido 3-hidrazino-4-metilbenzoico (159 mg, 0.78 mmol, 0.3 eq) y trietilamina (110  $\mu$ L, 0.78 mmol, 0.3 eq) y se calentó durante 2.5 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se concentró. El residuo crudo fue purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel (elución en gradiente desde hexanos/EtOAc 7/3 hasta 1/1 para la eluir los subproductos seguido por EtOAc y EtOAc/MeOH 9/1 para eluir el producto) para proporcionar el producto en forma de un sólido marrón (464 mg, 68%). HPLC (4 minutos 10-95 como gradiente)  $t_R$  1.87 min; MS m/z 290.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  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; <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  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.

B. Etil éster del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

- 20 A una solución de etil éster 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  $\mu$ L, 0.32 mmol, 2.0 eq) en DMF (5 mL) que había sido agitada a RT durante 15 minutos se agregó ciclopropilamina (23 ml, 0.32 mmol, 2.0 eq). Después de agitar durante la noche, la solución fue diluida con EtOAc y agua y la capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentrada. El residuo crudo fue purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel se eluyó con EtOAc/hexanos 8/2 para proveer el producto en forma de un aceite incoloro (42 mg, 79%). HPLC (4 minutos 10-95 como gradiente)  $t_R$  1.84 min; MS m/z 329.09 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  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; <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  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 49**

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



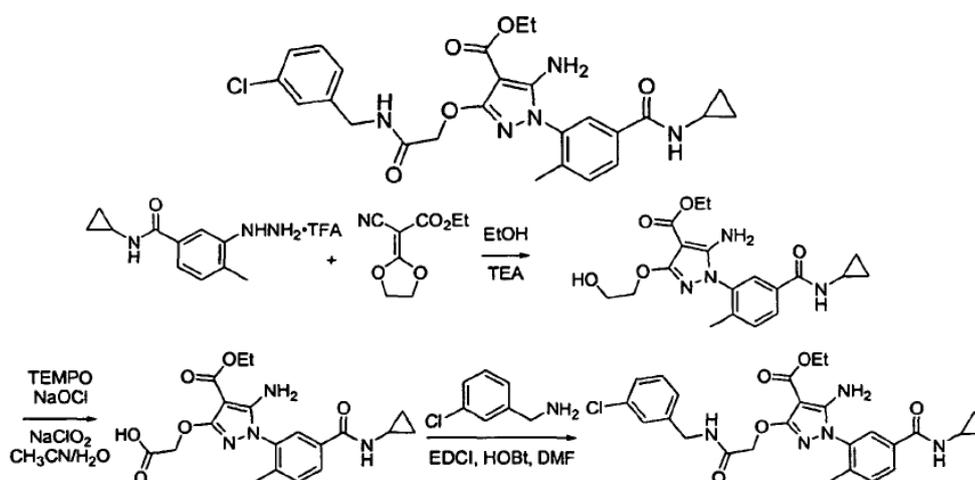
- 30 A. Etil éster de ácido 5-Amino-1-(5-carboxi-2-metil-fenil)-3-metil-1 H-pirazol-4-carboxílico
- 35 A una solución en agitación de clorhidrato de ácido of 3-hidracino-4-metilbenzoico (Ejemplo 3A, 353 mg, 1.74 mmol, 1.0 eq) en 15 mL de etanol se agregó éster etílico de ácido 2-ciano-3-etoxi-but-2-enoico (preparado como lo describe en Xia et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 4372) (319 mg, 1.746 mmol, 1.0 eq) y trietilamina (242  $\mu$ L, 1.74 mmol, 1.0 eq) y la mezcla se calentó a 65°C durante la noche. La mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo crudo fue purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel (cargada con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y empacado y eluida con gradiente de hexanos/EtOAc 6/4 para eluir los subproductos seguido por EtOAc/hexanos 8/2 y EtOAc/MeOH 8/2 para eluir el producto) para proveer el producto en forma de un sólido marrón (464 mg, 68%). HPLC (4 minutos 10-95 como gradiente)  $t_R$  1.97 min; MS m/z 304.1 [M+H]<sup>+</sup>

## B. Etil éster de ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

- 5 A una solución de etil éster de 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  $\mu$ L, 0.98 mmol, 2.0 eq) en DMF (5 mL) que había sido agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos se agregó ciclopropilamina (68 ml, 0.98 mmol, 2.0 eq). Después de agitar durante la noche, la solución fue diluida con EtOAc y agua y la capa orgánica fue lavada con agua (2x) y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El residuo crudo fue purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel (elución en gradiente, EtOAc/hexanos 3/2 y luego EtOAc al 100%) para proveer el producto en forma de un sólido blanco (29 mg, 17%).

## EJEMPLO 50

- 10 Preparación de etil éster de ácido 5-Amino-3-[(3-cloro-bencilcarbamoil)-metoxi]-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



## A. Etil éster de ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico

- 15 Una solución en agitación de etil éster de ácido ciano-[1,3]dioxolan-2-ylidene-acético (preparada como lo describe 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  $\mu$ L, 2.9 mmol, 2.0 eq) en 20 mL de etanol se calentó a 65°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue concentrada y el residuo purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel (eluido con hexanos/EtOAc 1/1 seguido por EtOAc al 100%) para proveer el compuesto deseado en forma de un sólido (350 mg, 62%). HPLC (4 minutos 10-95 como gradiente)  $t_R$  1.59 min; MS  $m/z$  389.06  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  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.
- 20

## B. Etil éster del ácido 5-Amino-3-carboximetoxi-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

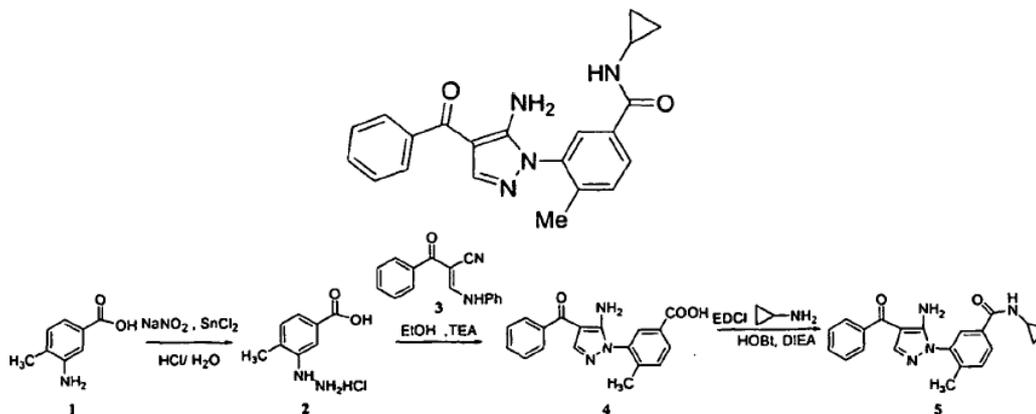
- 25 A una solución en agitación del alcohol 50A (48 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) en 5 ml de acetonitrilo se agregó 2,2',6,6'-tetrametilpiperidinilo (TEMPO) (catalítico) y la solución se calentó a 35°C. Luego se agregó una solución de clorito de sodio (17 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq) en 2 ml de agua (2 mL) y una solución acuosa de hipoclorito de sodio diluida al 2% (1 ml) de forma simultánea gota a gota y el calentamiento se continuó durante 24 horas. Se desarrolló un color naranja brillante. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se diluyó con agua y luego se detuvo con  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  1M y se agitó durante 30 minutos. La mezcla fue lavada con EtOAc, luego el pH de la capa acuosa se ajustó de pH = 8 a pH = 2 con HCl 3 M y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fueron secados y concentrados para dar el producto en forma de un sólido amarillo. HPLC (4 minutos 10-95 como gradiente)  $t_R$  1.70 min; MS  $m/z$  403.02  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  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;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  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.
- 30
- 35

## C. Etil éster del ácido 5-Amino-3-[(3-cloro-bencilcarbamoil)-metoxi]-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

5 A una solución en agitación 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 agregó 3-clorobencilamina (18  $\mu$ L, 0.07 mmol, 1.0 eq) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla fue diluida con EtOAc, se lavó con agua (x2) y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel eluido con EtOAc/hexanos 9/1 para proveer el producto e forma de un aceite claro (16 mg, 44%). HPLC (4 minutos 10-95 como gradiente)  $t_R$  2.34 min; MS  $m/z$  525.99  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  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;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  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-metil-benzamida



#### A. Clorhidrato de ácido 3-Hidrazino-4-metilbenzoico

15 Una solución de ácido 3-amino-4-metil benzoico 1 (100 g, 0.66 mol, 1.0 equiv) en agua (1.78 L) fue enfriada a 0 – 5°C utilizando mezcla de hielo - agua. Se agregaron HCl concentrado (1.78 L) y nitrito de sodio (68.5 g, 0.99 mol, 1.5 equiv) en secuencia a 0 – 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 0 – 5°C durante 1 hora. Se agregó dihidrato de cloruro estannoso (336 g, 1.488 mol, 2.25 equiv) en HCl concentrado (540 ml) a 0 – 5°C. La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 2 horas. El sólido formado durante el transcurso de la reacción fue filtrado y lavado con agua (3 x 500 ml). Se secó bajo vacío a 25 – 30°C durante 15 horas para proporcionar el material crudo (110 g) el cual fue entonces disuelto en etanol (1 l) y agitado a 70°C durante 1 hora. El material se filtra en caliente y se lava con etanol (50 ml) y se seca con aire para obtener la hidrazina pura 2 (60 g, 45%) en forma de un sólido blancuzco.

#### B. Ácido 3-(5-Amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metilbenzoico

25 A una solución en agitación de la hidrazina 2 (59 g, 0.29 mol, 1.0 equiv) en etanol (4.5 L) se agregó 3 (65g, 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). La mezcla fue calentada a 65°C. A 65°C la mezcla de reacción se hizo homogénea y se agitó a 65°C durante 4 horas. Se precipitó el producto durante la reacción. Los sólidos fueron filtrados en condiciones de calor y se secaron para proveer el ácido 4 (45 g, 53%) en forma de un sólido blancuzco cristalino. HPLC (columna C18 Waters X-Terra de 5 micrones, 4.6mm x 250 mm, 1.0 mL/minuto, fase móvil: TEA al 0.1% en  $\text{H}_2\text{O}$ /acetonitrilo 40/60, 30 minutos de elución)  $t_R$  2.12 minutos, 96.6% de pureza;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) es consistente con el Ejemplo 3.

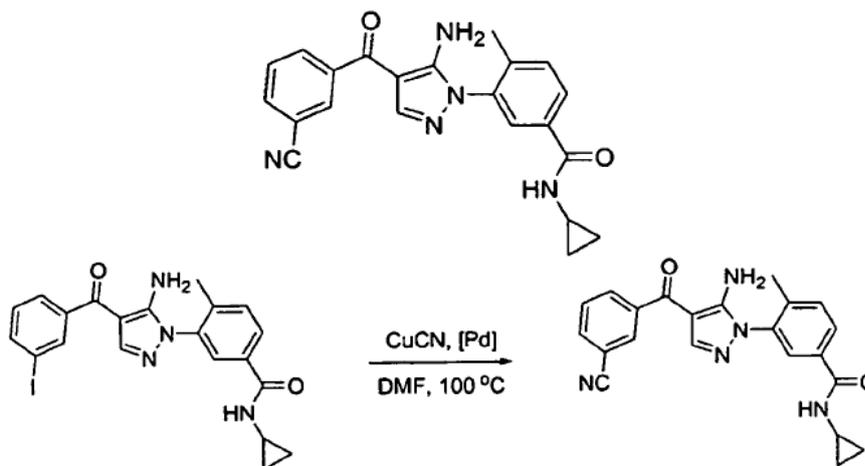
#### C. 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

35 A una solución en agitación de ácido 4 (46 g, 0.143 mol, 1.0 equiv) en DMF (1,9 L) se agregó 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 la solución se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se enfrió a 15-20°C y se agregó ciclopropilamina (20.6 g, 0.36 mol, 2.51 equiv) y se agitó a temperatura ambiente. La reacción fue monitorizada por TLC. Después de 14 horas, puesto que la reacción no estaba completa se agregó ciclopropilamina adicional (9.36 g, 0.16 mol, 1.14 equiv) y se continuó la agitación durante dos horas. Se eliminó el DMF bajo presión reducida a 50 – 55°C. Al residuo se agregaron EtOAc (1 L) y agua (500 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla fue extraída entonces y

se recolecto la capa orgánica. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con bicarbonato de sodio (2 x 500 ml) y salmuera (2 x 500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Al residuo se agregó EtOAc/diclorometano/hexano (50 ml/50 ml/50 ml), la mezcla se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proveer el producto (34.1 g, 65.7%) en forma de un sólido cristalino blancuzco. HPLC (columna C18 Waters X-Terra 5 micrones, 4.6mm x 250 mm, 1.0 mL/minuto, fase móvil: TEA al 0.1 % en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 50/50, elución de 30 minutos)  $t_R$  5.53 minutos, pureza de 99.3%; MS  $m/z$  360 [M]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) es consistente con el Ejemplo 4.

### EJEMPLO 52

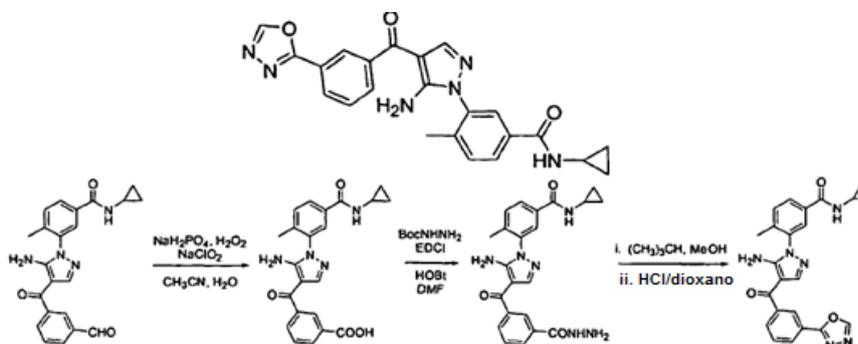
Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-cianobenzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida



A una solución de 3-[5-amino-4-(3-yodobenzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida (110 mg, 0.23 mmol) en DMF (5 mL) se agregó CuCN (40mg, 0.45 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (catalítico) y la mezcla fue calentada a 100°C durante la noche bajo N<sub>2</sub>. El solvente fue eliminado y el residuo fue suspendido en EtOAc, y los sólidos fueron eliminados por filtración. El filtrado fue lavado con agua, salmuera, secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrado. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna sobre sílica gel (EtOAc). El producto fue obtenido en forma de un sólido beige (30 mg, 34%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  2.02 min; MS  $m/z$  386.13 [M+H]<sup>+</sup>.

### EJEMPLO 53

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



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

A una solución agitada de 3-[5-amino-4-(3-formilbenzoil) -pirazol-1-il] -N ciclopropil-4-metilbenzamida (900 mg) en CH<sub>3</sub>CN (25 mL) se agregó NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (55 mg en 2 mL de agua) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.3 g, solución al 30% en agua) seguidos por una adición gota a gota de una solución acuosa de NaClO<sub>2</sub> (365 mg) a 10°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 horas antes de agregar Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. El solvente fue eliminado y el residuo se disolvió en EtOAc, la capa orgánica fue lavada con agua y salmuera y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía de

columna sobre sílica gel eluido con EtOAc seguido por EtOAc: AcOH=100:1), para proveer el intermedio deseado en forma de una espuma color beige (345mg, 37%).

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

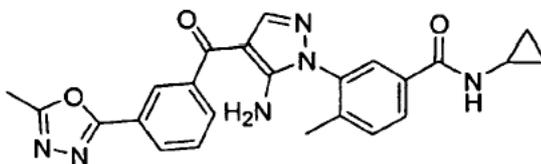
5 El compuesto 53A (50 mg, 0.12 mmol), carbazato de t-butilo (33 mg, 0.24 mmol), EDCI (46 mg, 0.24 mmol) y HOBt (37 mg, 0.24 mmol) se disolvieron en DMF (5 mL, secos) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el solvente, el residuo fue disuelto en EtOAc y las fases orgánicas fueron lavadas con agua, solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Luego se agregó TFA/DCE (5 mL, 1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se retiró el solvente, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en solución acuosa y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente fue eliminado para proveer el compuesto B en forma de un sólido beige (45mg, 88%).

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

15 Se agregó ortoformiato de trimetilo (2 mL) a la solución del compuesto 53B en MeOH (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el solvente, el residuo sólido fue disuelto en 1,4-dioxano, y se agregaron 4 gotas de una solución 4M de HCl en dioxano y la mezcla se calentó en el microondas a 120°C durante 30 minutos. El solvente fue eliminado, se disolvió el residuo en EtOAc y las fases orgánicas fueron lavadas con agua, salmuera y el producto crudo fue purificado por TLC preparativa (EtOAc: MeOH=95:5) para proveer el producto en forma de un sólido beige (25 mg, 63%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 1.81 min; MS m/z 429.13 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 54**

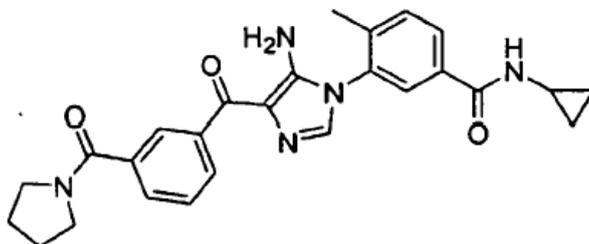
20 Preparación de 3-[5-Amino-4-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzoil] -pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida



Procedimiento similar como en el Ejemplo 53 excepto que se usó trimetilortoacetato en lugar de trimetilo ortoformiato. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 1.84 min; MS m/z 443.15 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 55**

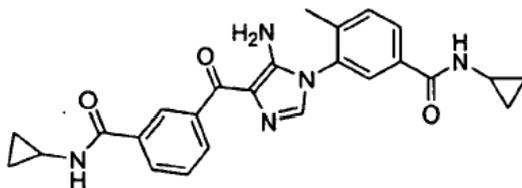
25 Preparación de 3-[5-Amino-4-[3-(pirrolidin-1-carbonil)-benzoil] -imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida



Procedimiento similar como en el Ejemplo 21 excepto que se usó pirrolidina en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 1.93 min; MS m/z 458.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 56**

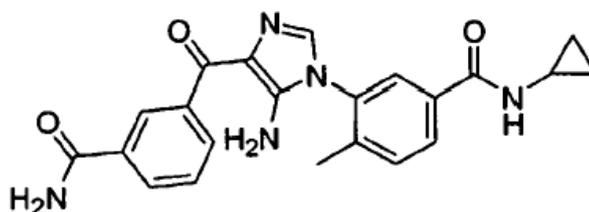
30 Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-ciclopropilcarbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida



Procedimiento similar como en el Ejemplo 21 excepto que se usó ciclopropilamina en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1.74 min; MS m/z 444.14  $[M+H]^+$ .

#### EJEMPLO 57

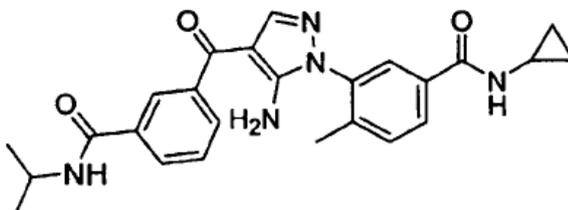
- 5 Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-carbamoyl-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida



Procedimiento similar como en el Ejemplo 21 excepto que se usó amoniaco en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1.51 min; MS m/z 404.2  $[M+H]^+$ .

#### EJEMPLO 58

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



Procedimiento similar como en el Ejemplo 21B excepto que se usó ácido 3-[5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carbonil] -benzoico en lugar de ácido 3-[5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-imidazol-4-carbonil] -benzoico. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1.89 min; MS m/z 446.2  $[M+H]^+$ .

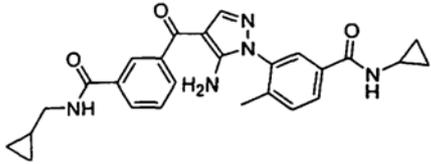
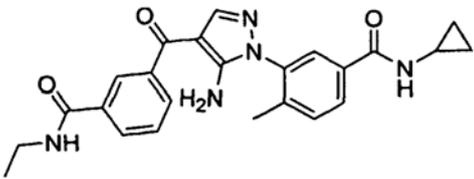
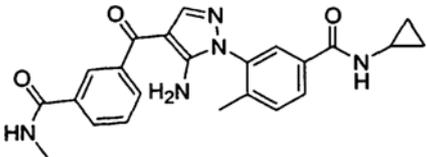
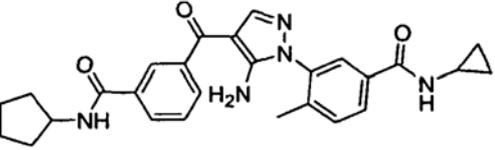
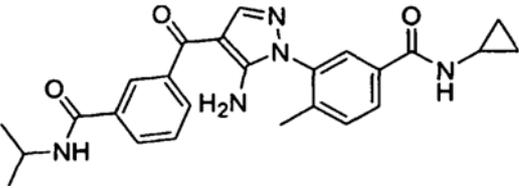
- 15 **EJEMPLOS 59 - 69**

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con un procedimiento similar al Ejemplo 58 excepto que se utilizó la amina apropiada en lugar de isopropilamina.

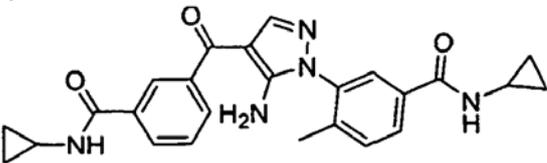
Tabla 1

Ej	Estructura	Nombre	HPLC $t_R$ (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
59		3-[5-Amino-4-(4-metilcarbamoyl-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.03	418.2
60		3-[5-Amino-4-(4-ciclopropilcarbamoyl-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.77	444.26
61		3-[5-Amino-4-(3-carbamoyl-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.64	404.16
62		3-[5-Amino-4-[3-(piperazina-1-carbonil)-benzoil] -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.27	473.21
63		3-[5-Amino-4-(3-dimetilcarbamoyl-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.71	432.21

(continuación)

64		3-[5-Amino-4-[3-(ciclopropilmetil-carbamoil)-benzoil] -pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.9	458.25
65		3-[5-Amino-4-(3-etilcarbamoil-benzoil) -pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.77	432.18
66		3-[5-Amino-4-(3-metilcarbamoil-benzoil) -pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.69	418.17
67		3-[5-Amino-4-(3-ciclopentilcarbamoil-benzoil) -pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.0	472.23
68		3-[5-amino-4-(3-isopropilcarbamoil-benzoil) -pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.89	446.2

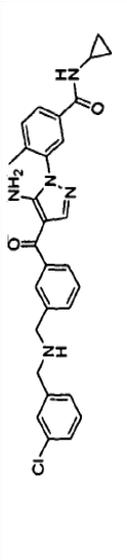
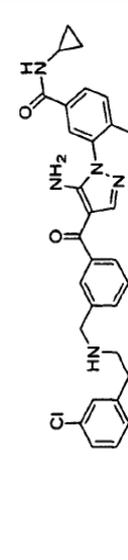
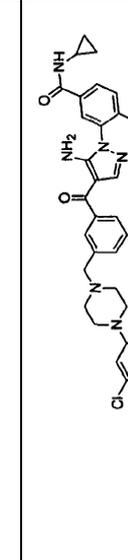
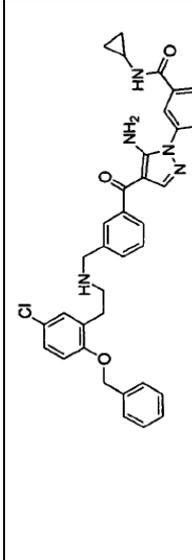
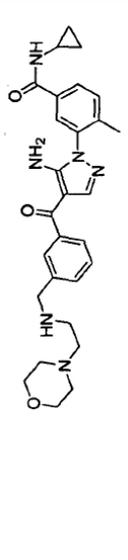
(continuación)

69		3-[5-Amino-4-(3-ciclopropilcarbamoilbenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	1.82	444.15
----	---	---	------	--------

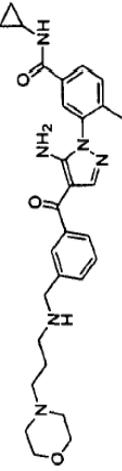
**EJEMPLOS 70 - 75**

- 5 Los siguientes Ejemplos fueron preparados con un procedimiento similar al Ejemplo 11 excepto que se usó la amina apropiada en lugar de 1-metilpiperazina.

Tabla 2

Ex	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
70		3-(5-Amino-4-{3-[(3-cloro-bencilamino)-metil]-benzoi}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.74	514.17
71		3-[5-Amino-4-(3-{[2-(3-clorofenil)-etilamino]-metil}-benzoi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.74	528.2
72		3-(5-Amino-4-{3-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-benzoi}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.82	569.23
73		3-[5-Amino-4-(3-{[2-(2-benciloxi-5-clorofenil)-etilamino]-metil}-benzoi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.11	634.2
74		3-(5-Amino-4-{3-[(2-morfolin-4-iletilamino)-metil]-benzoi}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	1.03	503.22

## Continuación

Ex	Estructura	Nombre	HPLC $t_R$ (min)	MS $m/z$ $[M+H]^+$
75		3-(5-Amino-4-((3-(3-morpholin-4-ylpropylamino)-4-((3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide))	1.02	517.25

## EJEMPLOS 76 - 93

Los siguientes Ejemplos fueron preparados con un procedimiento similar al Ejemplo 17 excepto que se usó el reactivo de Grignard apropiado en lugar de fenilmagnesio bromuro.

5

Tabla 3

Ej	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
76		3-[5-Amino-4-(piridin-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
78		3-[5-Amino-4-(3,4-difluoro-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.53	397.17
79		3-[5-Amino-4-(3-fluoro-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.23	379.2
80		3-[5-Amino-4-(3,4-dicloro-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.95	429.11
81		3-[5-Amino-4-(3-metoxi-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.22	391.19

(continuación)

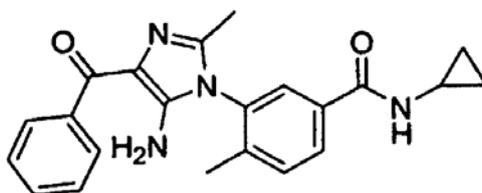
Ej	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
82		3-[5-Amino-4-(4-fluorobenzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	2.29	379.1
83		3-[5-Amino-4-(3,5-diclorobenzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	3.07	429.13
84		3-[5-Amino-4-(4-metoxibenzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	2.12	391.11
85		ácido 3-[5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-imidazol-4-carbonil]-benzoico tert-butil éster	2.53	461.05
86		3-[5-Amino-4-(3,5-difluorobenzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	2.58	397.18
87		3-[5-Amino-4-(benzo[1,3]dioxole-5-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	2.12	405.11
88		3-[5-Amino-4-(4-clorobenzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	2.54	395.15

(continuación)

Ej	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
89		3-[5-Amino-4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-imidazol-1-yl]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	1.95	420.1
90		3-[5-Amino-4-(3-benzyloxybenzoyl)-imidazol-1-yl]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	2.51	467
91		3-[5-Amino-4-(4-fluoro-3-metilbenzoyl)-imidazol-1-yl]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	2.25	393
92		tert-butil éster del ácido {3-[5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-imidazol-4-carbonil]-fenoxi}-acético	2.23	491
93		3-[5-Amino-4-(3-cloro-benzoyl)-imidazol-1-yl]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	2.54	395.17

**EJEMPLO 94**

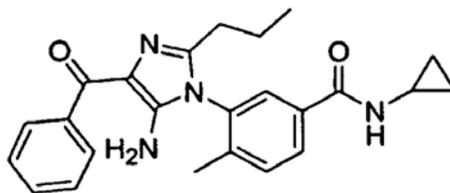
- 5 Preparación de 3-(5-Amino-4-benzoyl-2-metil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida



Procedimiento similar como en el [sic] excepto que se usó 17 excepto que se usó trietilortoacetato en lugar de trietilortoformiato. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  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

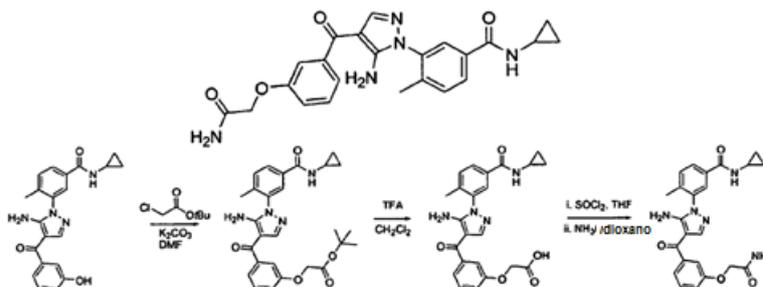


5

Procedimiento similar como en el [sic] excepto que se usó 17 excepto que se usó trietilortobutirato en lugar de trietilortoformiato. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  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



10

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

A una solución agitada de 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N ciclopropil-4-metilbenzamida (400mg, 1.06mmol) y cloroacetato de t-butilo (319 mg, 2.12 mmol) en DMF (20 mL) se agregó  $K_2CO_3$  (292 mg, 2.12 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante la noche. El solvente se eliminó, y el residuo fue suspendido en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y se concentró. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna sobre sílica gel (EtOAc:Hexano= 3:1) para proveer el producto en forma de un aceite amarillo claro (140 mg, 27%).

15

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

El aceite (180 mg, 0.37 mmol) de la última etapa se disolvió en DCM (5 mL). Se agregó TFA (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los orgánicos volátiles, se agregó tolueno y se retiró en vacío para proveer el producto en forma de un sólido blanco (140mg, 88%).

20

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

A una solución del intermedio obtenido en la etapa previa en THF (5 mL) se agregó  $SOCl_2$  (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles fueron eliminados, luego se agregó  $NH_3$  (solución 0.5 M en dioxano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente fue eliminado, y el residuo fue purificado por TLC preparativa (EtOAc:MeOH:  $Et_3N$ =100:1) y luego por HPLC preparativa para proveer el producto en forma de un sólido beige (4.2mg, 10%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1.78 min; MS  $m/z$  434.14  $[M+H]^+$ .

25

#### EJEMPLOS 97 - 105

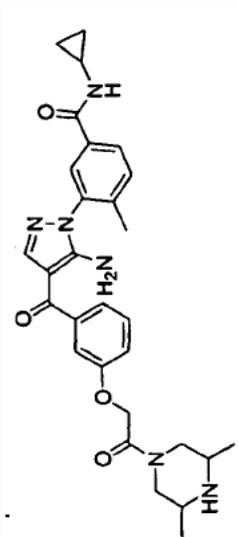
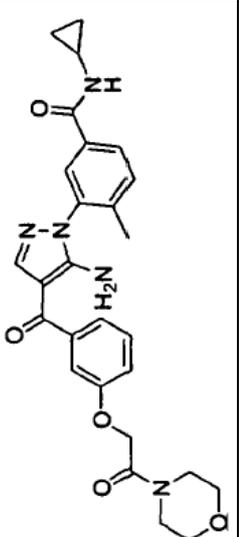
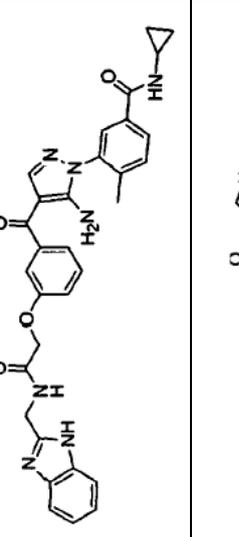
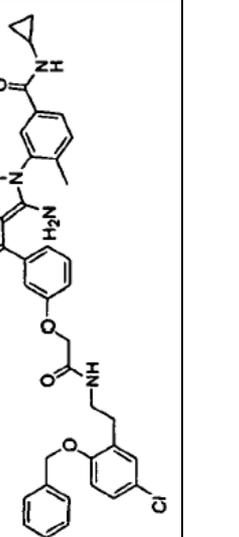
Los siguientes Ejemplos fueron preparados con un procedimiento similar al Ejemplo 96 excepto que se utilizó la amina apropiada en lugar de amoniaco

30

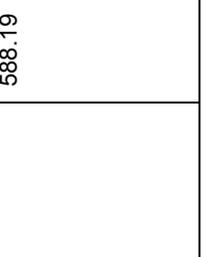
Tabla 4

Ej	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
97		3-(5-Amino-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxoetoxil]-benzoiil}-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)-benzoiil}-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-oxoetoxil]-benzoiil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.63	503.2
100		3-(5-Amino-4-{3-[2-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-2-benzoiil]-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.51	517.22

(continuación)

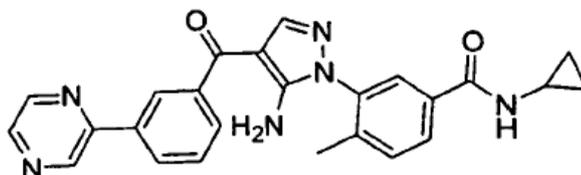
Ej	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
101		3-(5-Amino-4-(3-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-yl)-2-oxoetoxil]-benzoyl)-pirazol-1-yl)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.62	531.26
102		3-(5-Amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzoyl]-pirazol-1-yl)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.92	504.2
103		3-[5-Amino-4-(3-[[1H-benzimidazol-2-ilmetil]-carbamoyl]-metoxil)-benzoyl]-pirazol-1-yl]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.54	564.21
104		3-[5-Amino-4-(3-[[2-(2-benciloxi-5-clorofenil)-etilcarbamoyl]-metoxil]-benzoyl)-pirazol-1-yl]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	3.2	678.26

(continuación)

Ej	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
105		3-[5-Amino-4-(3-[[2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-etilcarbamoyl]-metoxi]-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida	2.49	588.19

**EJEMPLO 106**

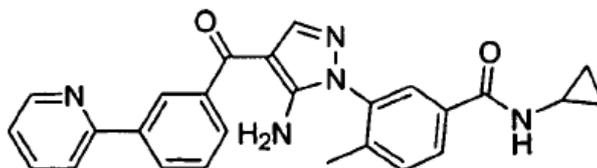
Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-pirazin-2-il-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida



- 5 A una solución en agitación de 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -N ciclopropil-4-metilbenzamida (130mg, 0.27 mmol) y 2-tributylestanilpirazina (119 mg, 0.32 mmol) en DMF (2 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio (catalítico) y la mezcla se calentó en un microondas a 160°C durante 15 minutos. Se retiro el solvente y el residuo se disolvió en EtOAc. Los productos orgánicos fueron lavados con agua, salmuera y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC preparativa para proveer el producto deseado en forma de un sólido beige (6.2mg, 5%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  2.12 min; MS m/z 439.19  $[M+H]^+$ .

**EJEMPLO 107**

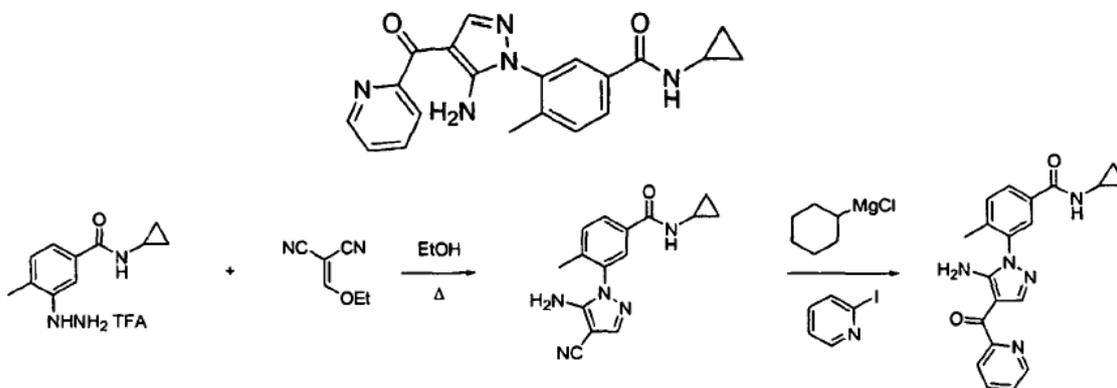
Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-piridin-2-il-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida



- 15 Procedimiento similar como en el Ejemplo 106 excepto que se usó 2-tributylestannilpiridina en lugar de 2-tributylestannilpirazina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  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-eyano-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

- 20 Se agregó DIPEA (3.4g, 26.5 mmol) a la solución de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil- benzamida trifluoroacetato (8.45g, 26.5 mmol) y 2-etoximetilen malononitrilo (3.2g, 26.5 mmol) en EtOH (100mL) y se agitó a 65°C durante 3h.

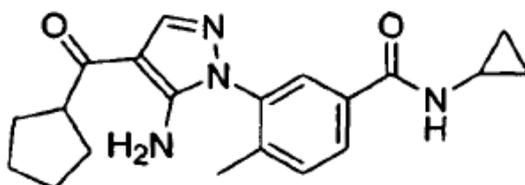
El solvente fue eliminado y el residuo se suspendió en EtOAc (~100 mL), y se agregó agua a esta suspensión. Se filtró el producto sólido. El filtrado fue lavado con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró, y se purificó por cromatografía de columna en sílica gel eluido con EtOAc. El producto, combinado de la filtración y la cromatografía, se obtuvo en forma de un sólido de color beige (7.1g, 96%).

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

Se agregó cloruro de ciclohexilmagnesio (5 mL, 2.0 M en Et<sub>2</sub>O) gota a gota a la solución de 2-yodopiridina (1.03 g, 5 mmol) en THF (15 mL) a -20°C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 20 minutos antes de agregar la 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. La reacción fue detenida mediante la adición de solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, luego la mezcla se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel eluida con EtOAc produjo el compuesto en forma de un sólido blanco (60 mg, 33%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 2.09 min; MS m/z 362.20 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 108**

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



15 Procedimiento similar como en el ejemplo 17B excepto que se usó 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 ciclopentilmagnesio bromuro en lugar de fenil magnesio bromuro. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 2.54 min; MS m/z 353.19 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **EJEMPLOS 110 - 126**

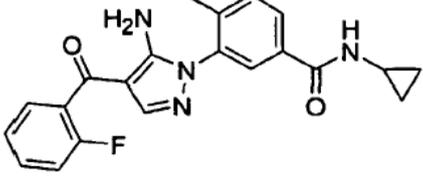
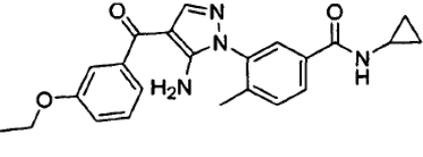
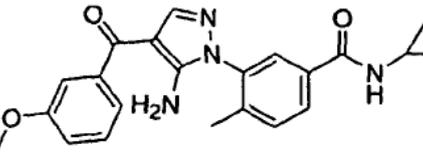
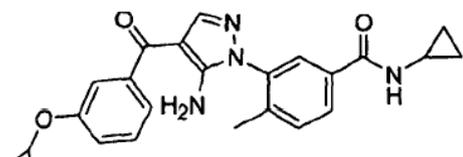
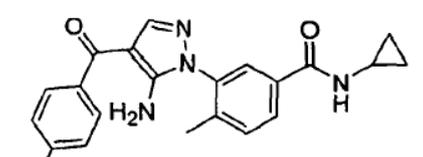
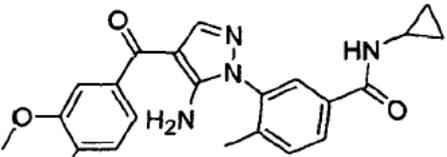
Los siguientes Ejemplos fueron preparados con un procedimiento similar al Ejemplo 109 excepto que se usó el reactivo de Grignard apropiado en lugar de ciclopentilmagnesio bromuro.

Tabla 5

Ej	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
110		3-[5-Amino-4-(benzo[1,3]dioxole-5-carbonil)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida	2.67	405.16

25

(continuación)

Ej	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
111		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-Amino-4-(3-metoxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida	2.37	391.17
114		3-[5-Amino-4-(3-ciclopropoxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida	2.68	417.2
115		3-[5-Amino-4-(4-metoxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida	2.24	391.19
116		3-[5-Amino-4-(3,4-dimetoxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida	2.11	421.17

(continuación)

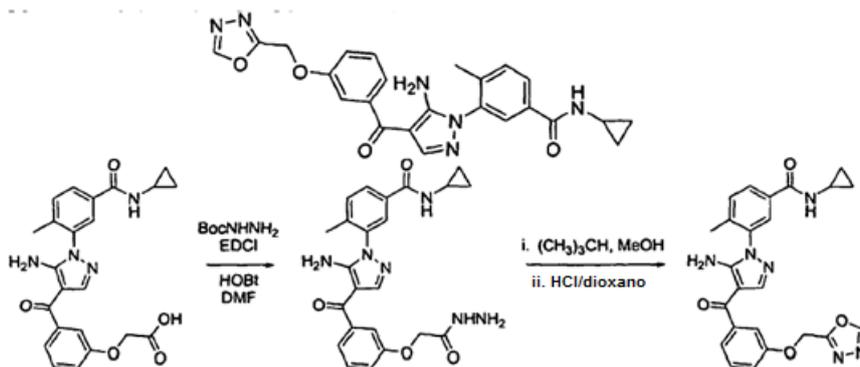
Ej	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
117		3-[5-Amino-4-(4-metilsulfanilbenzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.59	407.14
118		3-[5-Amino-4-(3-metilsulfanilbenzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.61	407.15
119		3-[5-Amino-4-(4-fluoro-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida	2.18	379.23
120		3-[5-Amino-4-(3-fluoro-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida	2.18	379.15
121		3-[5-Amino-4-(3,4-difluoro-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida	2.25	3.97.16

(continuación)

Ej	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
122		3-[5-Amino-4-(3,5-difluoro-benzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.28	397.17
123		3-[5-Amino-4-(4-fluoro-3-metil-benzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.32	393.23
124		3-[5-Amino-4-(4-fluoro-benzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.15	379.17
125		3-(5-Amino-4-ciclohexanecarbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.75	367.22
126		3-[5-Amino-4-(3-viniloxi-benzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.64	403.15

**EJEMPLO 127**

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



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

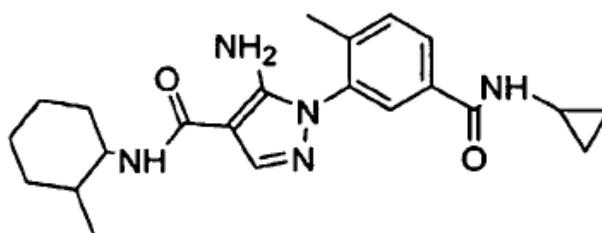
5 El compuesto 97A (300 mg, 0.69 mmol), carbazato de t-butilo (182 mg, 1.38 mmol), EDCI (263 mg, 1.38 mmol) y HOBT (211 mg, 1.38 mmol) se disolvieron en DMF (10 mL, seco) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró el solvente, se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con agua, solución acuosa de  $K_2CO_3$ , salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . Luego se agregó TFA/DC (5 mL, 1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminó el solvente, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con solución acuosa de  $K_2CO_3$  y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El residuo crudo fue purificado por cromatografía de columna sobre sílica gel (EtOAc: MeOH=10:1), y el compuesto deseado fue obtenido en forma de un sólido blanco (88mg, 28%).

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

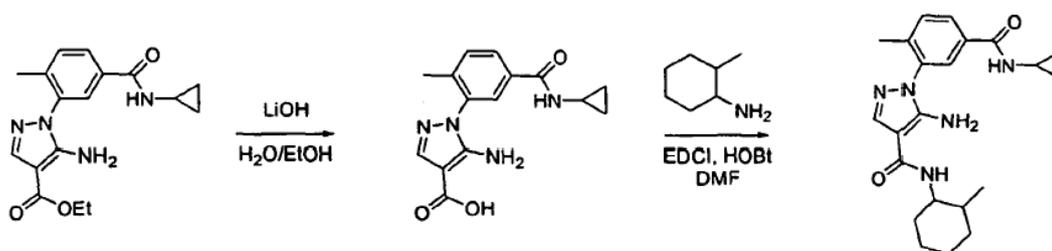
15 Se agregó ortoformiato de trimetilo (3 mL) a la solución del compuesto 52B (48 mg, 0.11 mmol) en MeOH (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el solvente, el residuo sólido fue disuelto en 1,4-dioxano, se agregaron 4 gotas de HCl en dioxano (4 M), y la mezcla se calentó en microondas a  $120^\circ C$  durante 30 minutos. Se eliminó el solvente, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa y el producto fue obtenido en forma de un sólido blanco (3.3mg, 6.7%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  2.07 min; MS m/z 459.13  $[M+H]^+$ .

**EJEMPLO 128**

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



20



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

Una solución de etil éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1.0 g, véase Ejemplo 44), LiOH (1.2 g) en agua/etanol (15 ml/20 ml) se calentó a  $50^\circ C$  durante la noche. La solución se

neutralizó con HCl diluido (2 M) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y se agregaron acetato de etilo y dietil éter. El sólido resultante se filtró para dar el ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico deseado (0.8g, rendimiento: 88%).

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

- 5 Una solución de ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (21 mg), 2metil ciclohexilamina (10 mg), EDCI (28 mg) y HOBt (12 mg) en DMF (0.75 ml) se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó agua (4 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 mL x 2). La fase orgánica se lavó entonces con agua (3 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo fue purificado por placa de TLC preparativa para dar el producto deseado (2-metil-ciclohexil)-amida del ácido (5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (19 mg, 70%). HPLC (4 minutos en gradiente) t<sub>R</sub> 2.34 min; MS m/z 396.31 [M+H]<sup>+</sup>.

### EJEMPLOS 129 – 156

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

15

Tabla 6

Ej	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
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

20

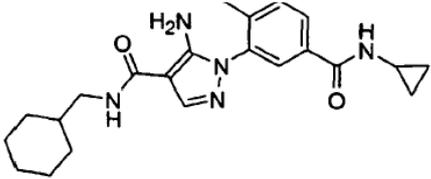
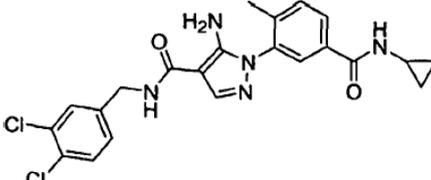
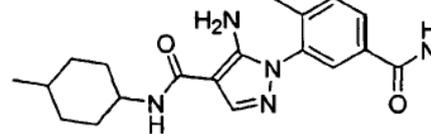
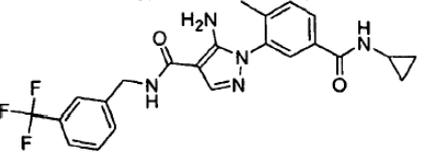
(continuación)

Ej	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
132		5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico ácido (1-eti [sic])	2.57	406.2
133		3-[5-Amino-4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.17	383.29
134		4-metoxi-bencilamida 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-pirazol-4-carboxílico	2.04	390.23

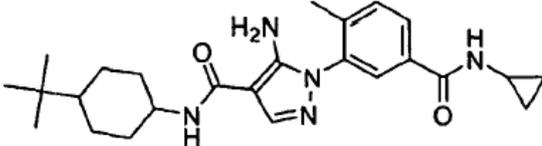
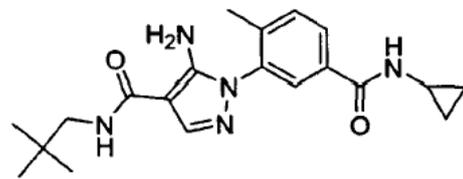
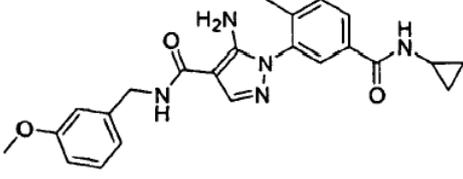
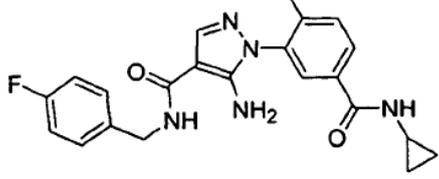
(continuación)

Ej	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
137		3-[5-Amino-4-(piperidin-1-carbonil)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.05	368.16
138		ciclohexilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamo y 1-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.19	382.25
139		Ciclopropilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamo y 1-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	1.72	340.23
140		3-clorobencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamo y 1-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.31	424.31
141		ciclopentilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamo y 1-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.03	368.29
142		2,4-dicloro-bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamo y 1-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.54	458.24

(continuación)

Ej	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
143		ciclohexilmetil-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-1,2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.38	396.4
144		3,4-dicloro-bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-1,2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.5	458.23
145		(4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-1,2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.45	396.32
146		3-trifluorometil-bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-1,2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.44	458.25

(continuación)

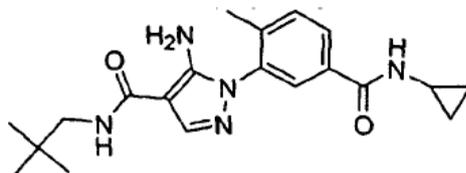
Ej	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
147		(4-tert-butil-ciclohexil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoy 1-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.86	438.4
148		(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoy 1-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.19	370.28
149		3-metoxi-bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoyl-1,2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.13	420.29
150		4-fluoro-bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoyl-1,2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.19	408.26

(continuación)

Ej	Estructura	Nombre	HPLC t <sub>R</sub> (min)	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
151		(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-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
155		(1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.53	410.45
156		(1-fenil-etil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.22	404.28

**EJEMPLO 157**

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

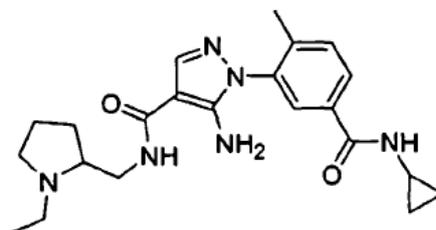


- 5 Procedimiento similar al del Ejemplo 128 excepto que se usó neopentilamina en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) tR 2.19 min; MS m/z 370.32 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 158**

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

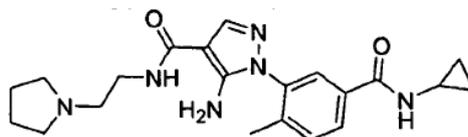
10



Procedimiento similar al del Ejemplo 128 excepto que se usó 2-(aminometil)-1-etilpirrolidina en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) tR 1.41 min; MS m/z 411.25 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 159**

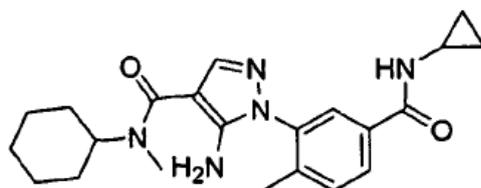
- 15 Preparación de (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Procedimiento similar al del Ejemplo 128 excepto que se usó 1-(2-aminoetil)pirrolidina en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) tR 1.34 min; MS m/z 397.22 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 160**

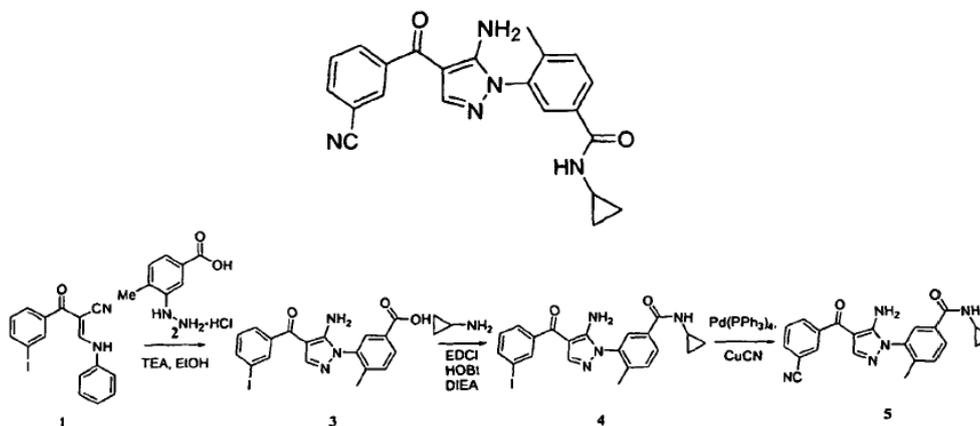
Preparación de ciclohexil-metil-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Procedimiento similar al del Ejemplo 57 excepto que se usó N-metilciclohexilamina en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  2.37 min; MS  $m/z$  396.3  $[M+H]^+$ .

### EJEMPLO 161

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



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

- 10 A una solución en agitación de hidrazina 2 (32.5 g, 0.160 mol, 1.0 equivalente) en etanol (3.6 L) se agregó 1 (60 g, 0.160 mol, 1.0 equivalente), preparación: Publicación de Solicitud de Patente Internacional No W 02/57101 A1, pg. 84)) y trietilamina (16.56 g, 0.16 mol, 1.0 equivalente) y la mezcla se calentó a 65°C. Todos los sólidos se disolvieron cuando la temperatura alcanzó 65°C. Después de enfriamiento, se filtraron los sólidos para proveer el ácido 3 (22 g, 30%) en forma de un sólido marrón pálido. HPLC (columna Waters X-Terra 5 micrones C18, 4.6 mm x 250 mm, 10 mL/minuto, fase móvil 2:0.1 TEA en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 40/60, elución de 30 minutos)  $t_R$  6.74 minutos. 95.2% de pureza.

#### B. 3-[5-amino-4-(3-yodobenzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida

- 15 A una solución en agitación del ácido 3 (21 g, 0.0469 mol, 1.0 equivalente) en DMF (30 ml) se agregó EDCI (17 g, 0.0886 mol, 2.0 equivalente) HOBt (12.6 g, 0.0939 mol, 2 equivalente) y diisopropilamina (24.2 g, 0.18 mol, 4.0 equivalente) y la solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente cuando se agregó ciclopropilamina (10.7 g, 0.0939, 2.0 equivalente) y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se agregó a agua y se extrajo con EtOAc (1 L) y se lavó con agua (2 x 200m) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto fue purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel eluido con EtOAc/hexanos 8/2 para proveer el producto en forma de un aceite marrón. El producto fue purificado adicionalmente por titulación con isopropil éter (1 L) y se secó bajo vacío para proveer la amida 4 (12 g, 50%) en forma de un sólido blancuzco.

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

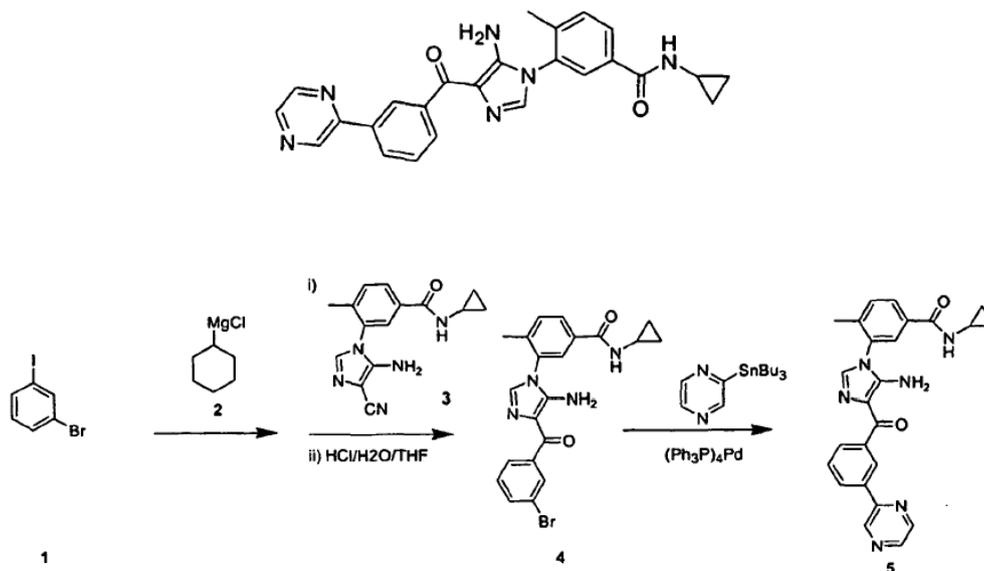
- 25 A una solución en agitación de yoduro 4 (7.4 g, 0.015 mol, 1.0 equivalente) en N,N-dimetilformamida (25 ml) bajo N<sub>2</sub> se agregó cianuro de cobre. La suspensión resultante fue sometida a reflujo durante 1 hora. La reacción se monitorizó mediante TLC y se verificó en cuanto a su terminación. Se discontinuó el calentamiento y la mezcla de reacción se enfrió hasta 80°C. Se agregaron agua con hielo (15 ml), amoníaco acuoso al 25% (15 ml) y acetato de etilo (50 ml) para detener la reacción. La mezcla fue filtrada para eliminar los sólidos. Del filtrado se separó la capa orgánica. La capa orgánica fue lavada con agua, salmuera saturada y secada sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el material crudo se secó a 60°C bajo alto vacío y luego se purificó por columna con acetato de etilo como eluyente para proveer el producto (3 g, 51%) en forma de un sólido blancuzco. HPLC (columna Waters X-Terra 5 micrones C18, 4.6 mm x 250 mm, 1.0 mL/minuto, fase móvil: 0.1% de TEA en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 70/30, elución de 30 minutos)  $t_R$  23.70 minutos, 99.4% de pureza; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub> 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; <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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.

5

**EJEMPLO 162**

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

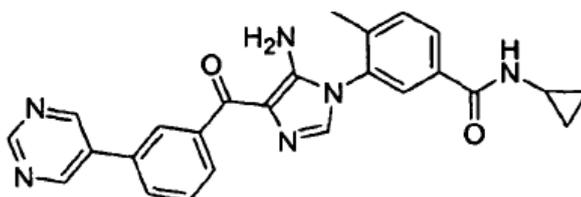
- 10 A una solución de 3-bromo-1-yodobenceno (2-82 g) en THF (20 mL) a -40°C bajo N<sub>2</sub> se agregó cloruro de ciclohexilmagnesio (2 M en THF, 6 mL). La solución se mantuvo a -40°C hasta 0°C durante 20 minutos, y luego se agregó 3-(5-amino-4-cianoimidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida (0.18 g) y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó HCl (4 M, 20 mL) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se neutralizó con solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y los orgánicos combinados se secaron sobre NaSO<sub>4</sub>, y se concentraron. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna (EtOAc) dio el producto deseado (0.15 g, 54%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 1.85 min; MS m/z 438.10,441.07 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15

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

- 20 Una solución de 3-[5-amino-4-(3-bromobenzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida (60mg), 2-tributylestanoipirazina (12 uL) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (30 mg) en 1,4-dioxano (0.8 mL) fue calentado bajo radiación de microondas a 160°C durante 25 minutos. Se agregó agua (3 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 mL x 2). La evaporación del solvente y la purificación por TLC preparativa (EtOAc: MeOH=10:1) dieron el producto deseado (38 mg, 63%) HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 2.18 min; MS m/z 439.27 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 163**

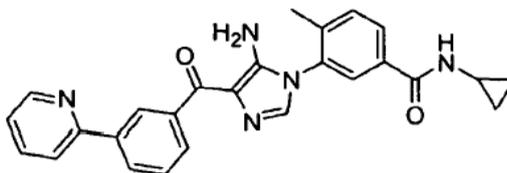
- 25 Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-pirimidin-5-il-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida



Procedimiento similar al del Ejemplo 162 excepto que se usó 4-tributilestannilpirimidina en lugar de 2-tributilestannilpirazina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1.93 min; MS m/z 439.19  $[M+H]^+$ .

**EJEMPLO 164**

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

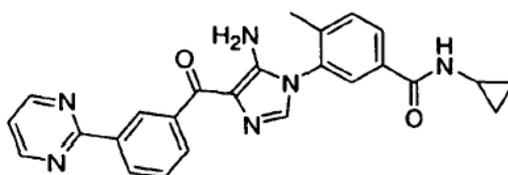


5

Procedimiento similar al del Ejemplo 162 excepto que se usó 2-tributilestannilpiridina en lugar de 2-tributilestannilpirazina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  2.04 min; MS m/z 438.25  $[M+H]^+$ .

**EJEMPLO 165**

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

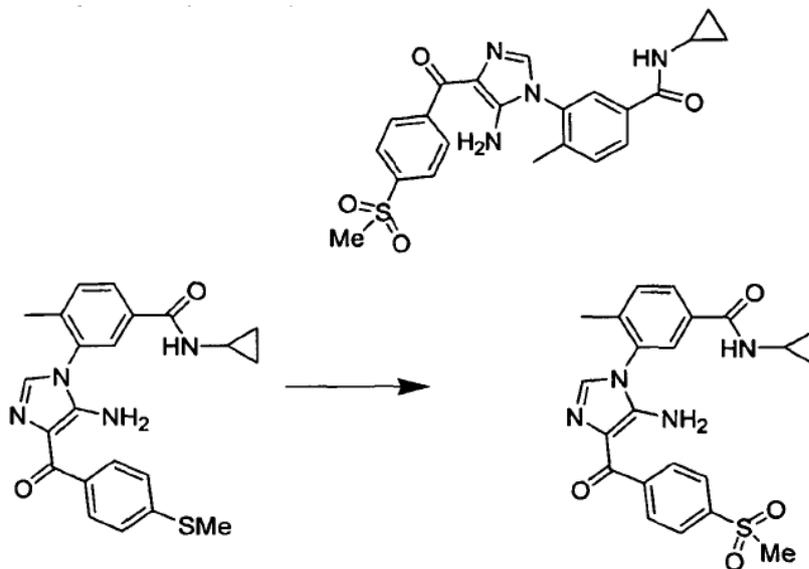


10

Procedimiento similar al del Ejemplo 162 excepto que se usó 2-tributilestannilpirimidina en lugar de 2-tributilestannilpirazina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  2.49 min; MS m/z 439.24  $[M+H]^+$ .

**EJEMPLO 166**

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



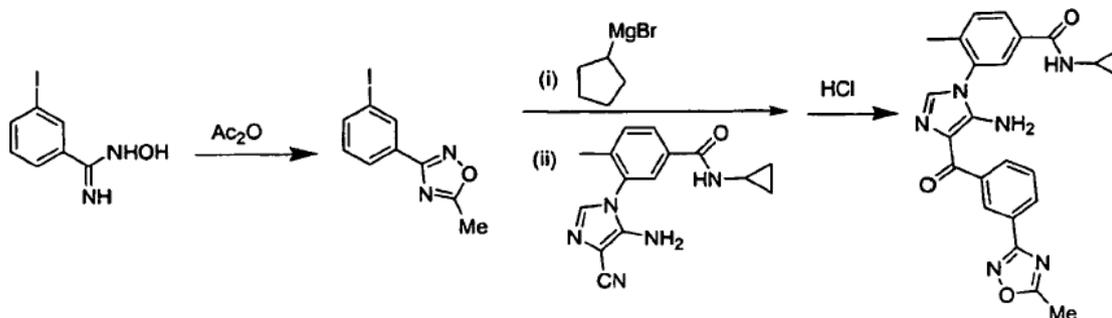
15

Una solución de 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metilfenil)-4-metilsulfonilbenzoil-1H-imidazol (64 mg) y Oxone® (242 mg) en agua/metanol (2ml/2ml) se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se evaporó y se agregó THF/MeOH (2ml/2ml). La mezcla se calentó para disolver los materiales orgánicos y se filtró. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por HPLC preparativa para proveer el producto (1.6 mg). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1.90 min; MS m/z 439.15  $[M+H]^+$ .

20

**EJEMPLO 167**

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

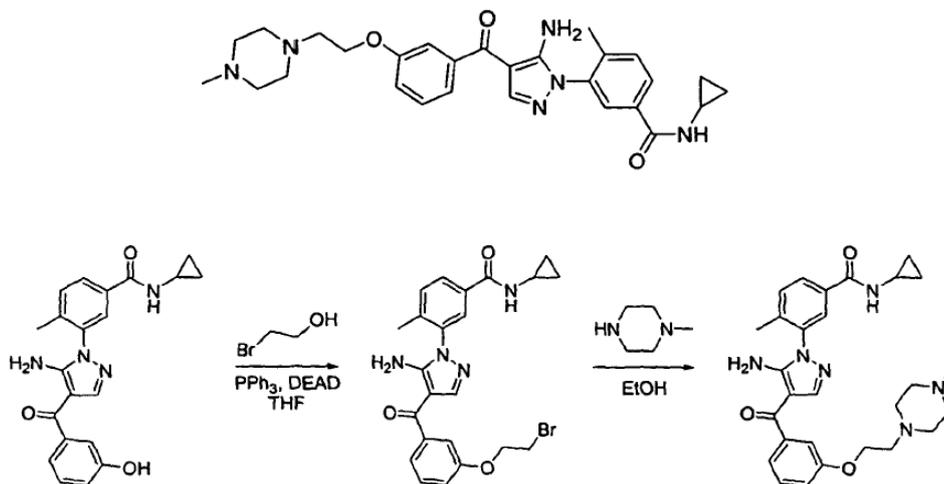


- 5 Se calentó una mezcla de N-hidroxi-3-yodobencimidina (1.31g), anhídrido acético (1 mL) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico en ácido acético (10 mL) a 90°C durante 6 horas. El solvente fue evaporado y se agregó agua y metanol (1:1; 100 ml). El precipitado resultante se filtró para dar el producto deseado (1.1 g).

- 10 A una solución de 3-(3-yodofenil)-5-metiloxadiazol (0.286g) en THF (15 ml) bajo N<sub>2</sub> se agregó bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M, 1.1 mL) a -20°C. La temperatura se elevó gradualmente a 5-10°C. Esto tomó aproximadamente 20 minutos. Luego se agregó 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metilfenil)-4-cianoimidazol (96 mg) y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Luego se agregó HCl diluido (4M, 12 mL) y la reacción se calentó a 60°C por 3 horas. Después de partición en agua y acetato de etilo, el producto final se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano = 1:1). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 2.03 min; MS m/z 443.20 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 168**

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



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

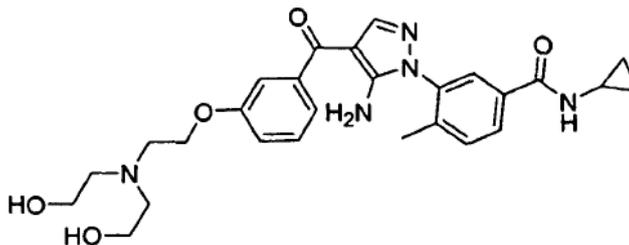
- 20 A una solución de 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida (472 mg, 1.26 mmol) en THF (seco, 20 mL) a 0°C se agregó 2-bromoetanol (785 mg, 6.3 mmol), PPh<sub>3</sub> (1.3g, 5.04 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (877mg, 5.04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se agregó entonces una solución de NH<sub>4</sub>Cl y se aisló la capa de THF. La capa acuosa fue extraída con EtOAc. La fase orgánica combinada fue lavada con salmuera, purificada por HPLC preparativa para proveer el producto en forma de un sólido blanco (360 mg, 59%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 2.72 min; MS m/z 483.14/485.09 [M+H]<sup>+</sup>.

- 25 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, 0.05mmol) en EtOH (1ml) se agregó 1-metilpiperacina (100mg, 1 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. El solvente fue eliminado, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se eliminó el solvente, y el producto deseado fue obtenido en forma de un aceite incoloro (18 mg, 72%). HPLC (4 minutos en gradiente) t<sub>R</sub> 1.33 min; MS m/z 503.29 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 169**

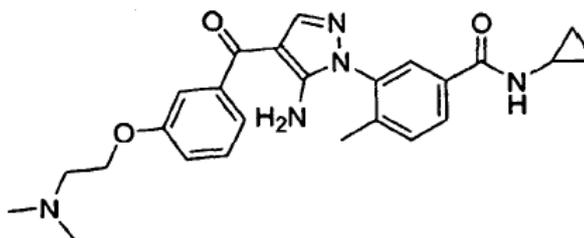
Preparación de 3-[5-Amino-4-(3-[2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etoxi]-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida



- 10 Procedimiento similar al del Ejemplo 168 excepto que se usó 2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol en lugar de 1-metilpiperazina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 1.39 min; MS m/z 508.24 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 170**

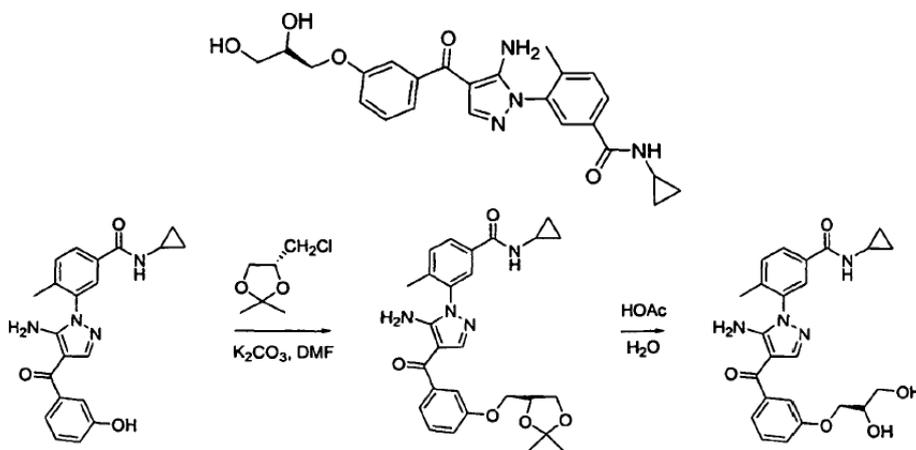
Preparación de 3-[5-Amino-4-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-benzoil] -pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida



- 15 Procedimiento similar al del Ejemplo 168 excepto que se usó 2-dimetilaminoetanol en lugar de 1-metilpiperazina. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 1.59 min; MS m/z 448.22 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 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

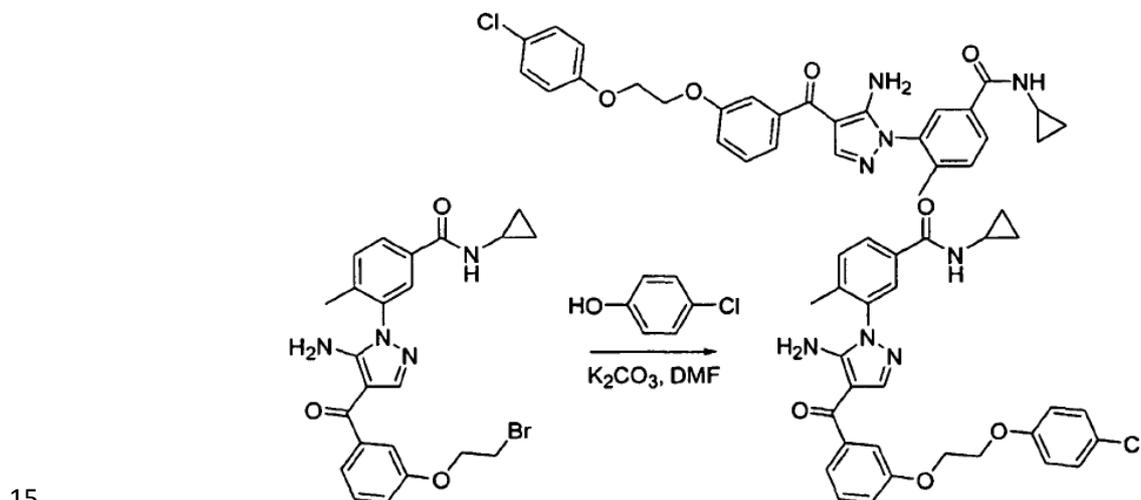
5 A una solución en agitación de 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida (75mg, 0.2 mmol) y 4-clorometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano (36 mg, 0.24mmol) se disolvieron en DMF (4 ml) y se agregó  $K_2CO_3$  y la mezcla se agitó a 150°C durante 2 horas en un horno de microondas. El solvente fue eliminado, el residuo fue disuelto en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc: Hex = 3:1) y el producto fue obtenido en forma de un aceite incoloro (18mg, 18%). HPLC (4 minutos en gradiente)  $t_R$  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 El compuesto 171 A (10 mg) fue disuelto en HOAc (1 ml), se agregó 0.5 ml de agua, y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. El solvente fue eliminado y el residuo se purificó por TLC preparativo (EtOAc), para proveer el producto en forma de un aceite amarillo claro (4.1 mg, 45%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  1.73 min; MS m/z 451.21  $[M+H]^+$ .

**EJEMPLO 172**

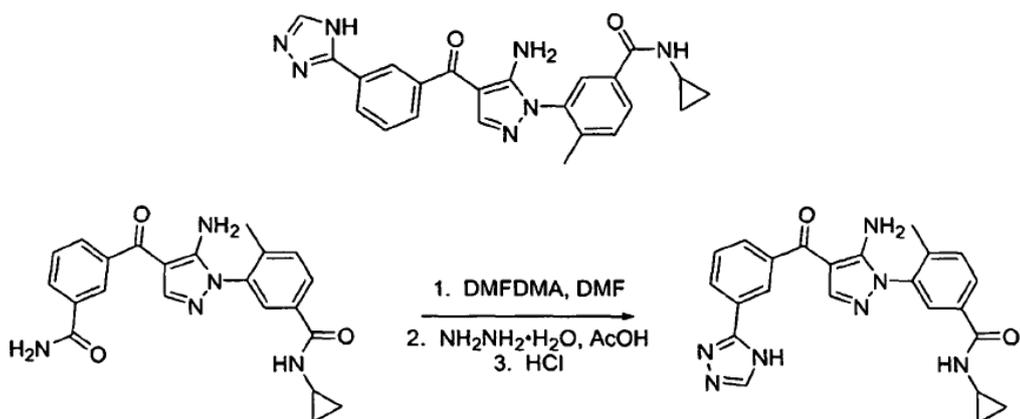
Preparación de 3-(5-Amino-4-[3-[2-(4-cloro-fenoxy)-etoxi]-benzoil]-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida



20 A una solución en agitación 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 (128mg, 1mmol) en DMF (1mL), se agregó  $K_2CO_3$  (138 mg, 1mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla fue enfriada y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado fue concentrado y purificado por HPLC preparativa, para proveer el producto en forma de un sólido beige (10 mg, 38%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente)  $t_R$  2.77 min; MS m/z 531.21  $[M+H]^+$ .

**EJEMPLO 173**

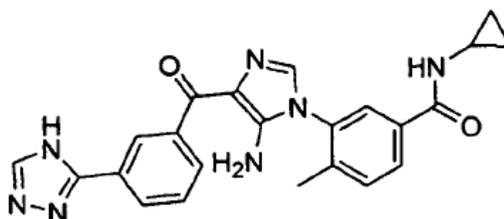
Preparación de 3-(5-Amino-4-[3-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoil] -pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida



A una solución en agitación de 3-[5-amino-4-(3-carbamoyl-benzoyl)-imidazol-1-yl]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (120 mg) en DMF (2 mL), se agregó N,N-dimetilformamida dimetil acetal (5 ml) y la solución se agitó a 80°C durante la noche. El solvente fue eliminado, se disolvió el residuo en AcOH (5 ml), se agregó monohidrato de hidrazina (3 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La solución se acidificó con ácido clorhídrico hasta pH aproximadamente 1 y se agitó a 80°C durante la noche. El solvente fue eliminado y el residuo se resuspendió en EtOAc, luego se lavó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en solución acuosa, agua y salmuera y se concentró. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna sobre sílica gel eluido con EtOAc para proveer el producto en forma de un sólido blanco (65 mg, 51%). HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 1.58 min; MS m/z 428.18 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 EJEMPLO 174

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



Procedimiento similar como en el Ejemplo 173 excepto que se utilizó 3-[5-amino-4-(3-carbamoyl-benzoyl)-imidazol-1-yl]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida en lugar de 3-[5-amino-4-(3-carbamoyl-benzoyl)-pirazol-1-yl]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida. HPLC (4 minutos 10-90 como gradiente) t<sub>R</sub> 1.58 min; MS m/z 428.24 [M+H]<sup>+</sup>.

#### EJEMPLO 175

La capacidad de los compuestos aquí provistos para inhibir la síntesis de la actividad de las citoquinas puede demostrarse utilizando los siguientes ensayos in vitro.

Generación de quinasas p38

20 Se clonaron ADNc de p38α y β humanas mediante PCR. Los ADNs α y β fueron subclonados en un plásmido DEST2 (Gateway, InVitrogen). Se expresó la proteína de fusión His<sub>6</sub>-p38 en E. coli y se purificó a partir de lisados bacterianos por cromatografía de afinidad utilizando Ni<sup>2+</sup>-NTA-agarosa. La proteína His<sub>6</sub>-p38 fue activada incubándola con MKK6 activo constitutivamente. La p38 activa fue separada del MKK6 por cromatografía de afinidad. Se generó MKK6 constitutivamente activo de una forma similar a Raingeaud et al. [Mol. Celular. Biol., 1247-1255 (1996)]

Producción de TNF-α por PBMCs estimulado con LPS

30 Se obtuvo sangre humana entera heparinizada a partir de voluntarios saludables. Las células sanguíneas mononucleares periféricas (PBMC) fueron purificadas a partir de la sangre entera mediante centrifugación por gradiente de densidad Accu-paque y se resuspendieron en una concentración de 5 x 10<sup>6</sup>/ml en medio de prueba (medio RPMI que contenía 10% de suero bovino fetal). Se incubaron 175 μl de la suspensión celular con 10 μl de

compuesto de prueba (DMSO al 4%) en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron entonces 15 µl de LPS (solución madre de 13.33 µg/ml) a la suspensión celular y la placa fue incubada durante 18 horas a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía 5% de CO<sub>2</sub>. Después de la incubación, el medio de cultivo fue recogido y almacenado a -20°C.

5 Se lavaron células THP-1 (TIB-202, ATCC) y resuspendieron a una concentración de 1 x 10<sup>5</sup>/ml en un medio de ensayo (medio RPMI que contenía 3% de suero bovino fetal). Se incubaron 175 µl de suspensión celular con 10 µl de compuesto de prueba (en DMSO al 4%) en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron entonces 15 µl de LPS (13.33 µg/ml de solución madre) a la suspensión celular y la placa fue incubada durante 18 horas a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía 5% de CO<sub>2</sub>. Después de la incubación, el medio de cultivo fue recolectado y almacenado a -20°C.

La concentración de TNF-α en el medio fue cuantificado utilizando un kit estándar de ELISA (BioSource International, Camarillo, CA). Las concentraciones de TNF-α y los valores de IC<sub>50</sub> para los compuestos de prueba (concentración de compuesto que inhibe la producción de TNF-α estimulado por LPS en un 50%) se calcularon mediante una curva logística de cuatro parámetros (SigmaPlot, SPSS, Inc.).

15 Ensayo de p38α

El ensayo de p38α empleado se basa sobre la medición del ADP liberado en la reacción de interés a través de la oxidación del NADH obtenida por acoplamiento con las reacciones de piruvato quinasa y las reacciones de la lactato deshidrogenasa. Los ensayos fueron llevados a cabo en placas de UV de 384 pozos. El volumen final fue 25 µl preparado a partir de la adición de 2.5 µl de compuesto disuelto en DMSO al 10%, 17.5 µl de regulador de prueba y 5 µl de ATP. El regulador de prueba contiene los siguientes reactivos para dar una concentración final en el ensayo: HEPES 25 mM, 2-glicerofosfato 20 mM, pH 7.6, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ortovanadato de sodio 0.1 mM, fosfoenolpiruvato 0.5 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 p38α quinasa 20 nM de Upstate. Los compuestos de prueba se preincubaron con p38α quinasa durante 60 minutos y la reacción se inició mediante la adición de ATP hasta una concentración final de 0.15 mM. Las velocidades de reacción fueron medias a 340 nm utilizando un espectrómetro para lectura de placas SpectraMax durante 10 minutos a 37°C. Los datos de inhibición fueron analizados por regresión de mínimos cuadrados no lineales utilizando SigmaPlot.

Producción de TNF-α por ratones estimulados con LPS

30 Se inyectaron ratones (Balb/c hembra, 6-8 semanas de edad, Taconic Labs; n = 8/grupo de tratamiento) intraperitonealmente con lipopolisacárido (LPS) (50 µg/kg de cepa E. coli 0111:B4 Sigma), suspendido en solución salina estéril. Noventa minutos después, se sedaron los ratones con inhalación de CO<sub>2</sub>:O<sub>2</sub> y se obtuvo una muestra de sangre. El suero fue separado y analizado en cuanto a las concentraciones de TNF-α por un ensayo comercial ELISA de acuerdo con las instrucciones del fabricante (BioSource International). Los compuestos de prueba fueron administrados oralmente en tiempos diversos antes de la inyección de LPS. Los compuestos fueron dosificados bien como suspensiones o como soluciones en diversos vehículos o agentes solubilizantes.

Resultados

40 Los compuestos ejemplificados aquí mostraron todos actividad en los ensayos anteriores como inhibidores de la p38 quinasa. La actividad inhibidora de p38 de ciertos compuestos provistos aquí se muestra en la tabla a continuación. Para los valores IC<sub>50</sub> de p38 quinasa, "+++" representa <1 µm, "++" representan entre 1.0 y 10 µM y "+" representa > 10 µm.

Ejemplo	p38αIC <sub>50</sub>
1	+++
2	+++
3	++
4	+++
5	++

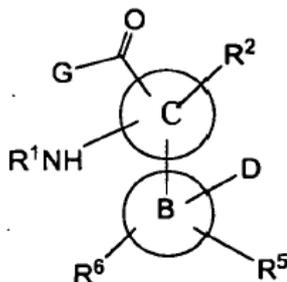
(continuación)

<b>Ejemplo</b>	<b>p38clC<sub>50</sub></b>
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
18	+++
29	+++
30	+++
33	+++
34	+++
48	+++
49	+++
50	+++
52	+++
53	+++
76	+++
87	+++
128	+++
129	+++
135	+++
148	+++
171	+++

Puesto que las modificaciones serán evidentes para las personas experimentadas en la técnica, se entiende que la materia objeto reivindicada estará limitada solamente por el alcance de las reivindicaciones anexas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la cual es una sal, un solvato o un hidrato del mismo, en donde:

R<sup>1</sup> es hidrógeno, acilo o -P(O)(OH)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido heterociclilo, o alquilamino;

10 G es un arilo, aralquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o un anillo heterociclilo opcionalmente fusionado a un anillo fenilo, y está sustituido con R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, asumiendo que el anillo heterociclilo está enlazado al grupo carbonilo a través de un átomo de carbono del anillo, o G es OR<sup>83</sup> o NR<sup>81</sup>;

B es un anillo arilo o heteroarilo;

C es pirazol o imidazol;

D es heteroarilo, heteroarilo opcionalmente sustituido o -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>81</sup>;

15 cada R<sup>80</sup> y R<sup>81</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi, hidroxilo, heteroarilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, o juntos forman alquilenilo o heteroalquilenilo opcionalmente sustituido;

R<sup>83</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo consistente de:

20 (a) amino, alquilamino o dialquilamino;

(b) acilamino;

(c) heterociclilo opcionalmente sustituido;

(d) arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

(e) heteroalquilo;

25 (f) heteroalquilenilo;

(g) heteroalquinilo;

(h) heteroalcoxi;

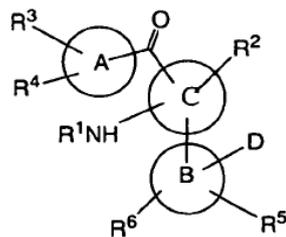
(i) heteroalquilamino;

(j) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

- (k) heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido;
- (l) heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido;
- (m) heterociclilalcoxi o heterocicliloxi opcionalmente sustituidos;
- (n) heterociclilalquilamino opcionalmente sustituido;
- 5 (o) heterociclilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido;
- (p) heteroalquilcarbonilo;
- (q)  $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$  donde  $\text{R}^6$  es alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos;
- (r)  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$  donde  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- 10 (s)  $-\text{Y}-(\text{alquilen})-\text{R}^9$  donde: Y es un enlace sencillo,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NH}-$  o  $-\text{S}(\text{O})_n-$  (donde n es un entero que va de 0 a 2); y  $\text{R}^9$  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  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ , donde  $\text{R}^{10}$  es alquilo o heterociclo opcionalmente sustituidos,  $\text{R}^{11}$  es alquilo, y  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$ ,  $\text{R}^{18}$  y  $\text{R}^{19}$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- 15 (t)  $-\text{C}(=\text{NR}^{20})(\text{NR}^{21}\text{R}^{22})$  donde  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$  y  $\text{R}^{22}$  representa independientemente hidrógeno, alquilo o hidroxilo, o  $\text{R}^{20}$  y  $\text{R}^{21}$  son juntos  $-(\text{CH}_2)_n-$  donde n es 2 o 3 y  $\text{R}^{22}$  es hidrógeno o alquilo;
- (u)  $-\text{NHC}(\text{X})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$  donde X es  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ , y  $\text{R}^{23}$  y  $\text{R}^{24}$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- 20 (v)  $-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$  donde  $\text{R}^{25}$  y  $\text{R}^{26}$  representa independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos, o  $\text{R}^{25}$  y  $\text{R}^{26}$  junto con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituidos;
- (w)  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{27}$  donde n es un entero que va de 0 a 2, y  $\text{R}^{27}$  es alquilo, heteroalquilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos o  $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$  where  $\text{R}^{28}$  and  $\text{R}^{29}$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- (x) cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo y cicloalquilalquinilo, todos sustituidos opcionalmente con alquilo, halo, hidroxilo o amino;
- 25 (y) arilaminoalquileno o heteroarilaminoalquileno;
- (z) Z-alquilen- $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$  o Z-alquilen- $\text{OR}^{32}$  donde Z es  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo inferior})-$  o  $-\text{O}-$ , y  $\text{R}^{30}$ ,  $\text{R}^{31}$  y  $\text{R}^{32}$  son independientemente uno de otro, alquilo o heteroalquilo;
- (aa)  $-\text{OC}(\text{O})-\text{alquilen}-\text{CO}_2\text{H}$  o  $-\text{OC}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$  donde  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  son independientemente hidrógeno o alquilo;
- (bb) heteroarilalquenileno o heteroarilalquinileno;
- 30 (cc) hidrógeno;
- (dd) halo;
- (ee) pseudohalo;
- (ff) hidroxilo;
- (gg) alcoxi opcionalmente sustituido;
- 35 (hh)  $\text{C}(\text{L})\text{R}^{40}$ , donde L es O, S o  $\text{NR}^{55}$ ;  $\text{R}^{40}$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $\text{C}(\text{L})\text{R}^{56}$ , halo pseudohalo,  $\text{OR}^{55}$ ,  $\text{SR}^{55}$ ,  $\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$  o  $\text{SiR}^{52}\text{R}^{53}\text{R}^{54}$ , donde  $\text{R}^{52}$ ,  $\text{R}^{53}$  y  $\text{R}^{54}$  se seleccionan como en (i) o (ii) como sigue (i)  $\text{R}^{52}$ ,  $\text{R}^{53}$  y  $\text{R}^{54}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo,

- heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{55}$  o  $NR^{62}R^{63}$ ; o (ii) cualesquiera dos de  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  y  $R^{54}$  forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo; y el otro se selecciona como en (i);  $R^{55}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo;  $R^{56}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{55}$  o  $NR^{64}R^{65}$ ; donde  $R^{64}$  y  $R^{65}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{66}$  o  $NR^{62}R^{63}$ , o  $R^{64}$  y  $R^{65}$  forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo, donde  $R^{66}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo;  $R^{57}$  y  $R^{58}$  se seleccionan como en (i) o (ii) como sigue (i)  $R^{57}$  y  $R^{58}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{55}$ ,  $NR^{67}R^{68}$  o  $C(L)R^{69}$ , donde  $R^{67}$  y  $R^{68}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo, o forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo; y  $R^{69}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{70}$  o  $NR^{62}R^{63}$ , donde  $R^{70}$  es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo; o
- 15 (ii)  $R^{57}$  y  $R^{58}$  forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo, o alquilenocualquilenilo;  $R^{62}$  y  $R^{63}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, o  $R^{62}$  y  $R^{63}$  forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo;
- (ii) alquilo opcionalmente sustituido; y
- (jj) ciano;
- 20  $R^4$  se selecciona del grupo consistente de:
- (a) hidrógeno;
- (b) halo;
- (c) alquilo;
- (d) alcoxi; y
- 25 (e) hidroxilo;
- o  $R^3$  y  $R^4$ , los cuales sustituyen átomos adyacentes en un anillo, forman juntos alquilenodioxo, tioalquilenodioxo o alquilenodioxo;
- $R^5$  se selecciona del grupo consistente de
- (a) hidrógeno;
- 30 (b) halo;
- (c) alquilo;
- (d) haloalquilo;
- (e) tioalquilo;
- (f) hidroxilo;
- 35 (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;
- R<sup>6</sup> se selecciona del grupo consistente de:
- (a) hidrógeno;
- (b) halo;
- 10 (c) alquilo; y
- (d) alcoxi.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde G es OR<sup>83</sup> o NR<sup>8</sup>R<sup>81</sup>.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde, R<sup>83</sup> es alquilo o cicloalquilo.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R<sup>83</sup> es alquilo.
- 15 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R<sup>83</sup> es etilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde R<sup>80</sup> y R<sup>81</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o juntos forman alquileno opcionalmente sustituido o heteroalquileno opcionalmente sustituido.
- 20 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 6, en donde R<sup>80</sup> y R<sup>81</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o cicloalquilo opcionalmente sustituido.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6 y 7, en donde R<sup>80</sup> y R<sup>81</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, ciclohexilo, 2-metilciclohexilo, 3-pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo, 1-etilciclohexilo, metoxibencilo, bencilo, indanilo, ciclopropilo, 3-clorobencilo, ciclopentilo, 2,4-diclorobencilo, ciclohexilmetilo, 3,4-diclorobencilo, 4-metilciclohexilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-tert-butilciclohexilo, neopentilo, fluorobencilo, N-etil-2-pyrolidinilmetilo, metilbencilo, piridilmetilo, morfoliniletilo, 1-ciclohexiletilo, 1-feniletilo o 2-pirrolidiniletilo; o R<sup>80</sup> y R<sup>81</sup> forman juntos pentileno o 2,5-hexileno.
- 25 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 6-8, en donde G es NH<sub>2</sub> o NH(ciclohexil).
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde G es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo o heterociclilo opcionalmente fusionados con fenilo, y está sustituido con R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, asumiendo que el anillo heterociclilo está enlazado al grupo carbonilo a través de un átomo de carbono del anillo.
- 30 11. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 10, en donde G es fenilo, piridilo, ciclohexilo, ciclopentilo o bencilo, y está sustituido con R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10 u 11, en donde G es fenilo y está sustituido con R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>.
- 35 13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 10-12 que tiene la fórmula (I):



I

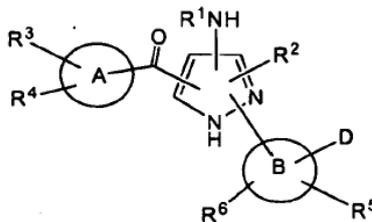
en donde:

5 A, que corresponde a G en la fórmula en la reivindicación 1, es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un anillo heterociclilo opcionalmente fusionado a un anillo fenilo, asumiendo que el anillo heterociclilo está enlazado al grupo carbonilo a través de un átomo de carbono del anillo.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde C es un anillo imidazol.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde C es un anillo pirazol.

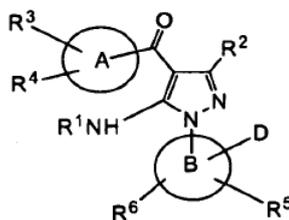
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y 15, en donde el compuesto tiene la fórmula II:



II

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en donde el grupo NH del anillo puede ser reemplazado por uno de los sustituyentes -C(O)-A(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), -R<sup>2</sup>, o -B(D)(R<sup>6</sup>)(R<sup>5</sup>) y A corresponde a G en la fórmula en la reivindicación 1.

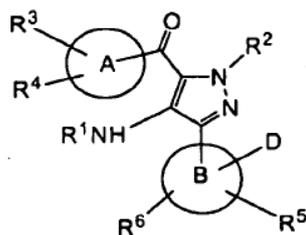
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, 15 y 16, en donde el compuesto tiene la fórmula III:



III

15 en donde A corresponde a G en la fórmula en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1.

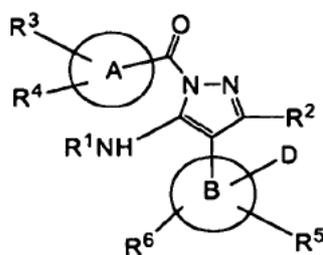
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, 15 y 16, en donde el compuesto tiene la fórmula IV:



IV

en donde A corresponde a G en la fórmula en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1.

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, 15 y 16, en donde el compuesto tiene la fórmula V:

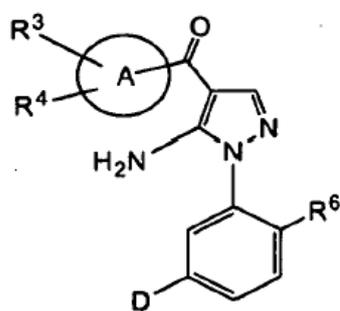


V

5

en donde A corresponde a G en la fórmula en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, 15 y 16, en donde el compuesto tiene la fórmula Va:

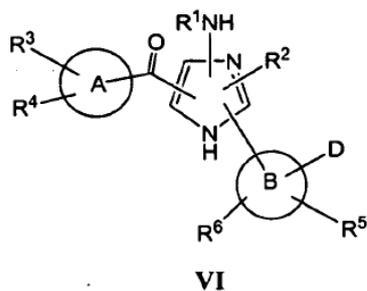


Va

10

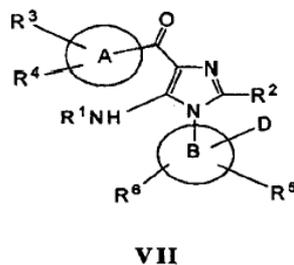
en donde A corresponde a G en la fórmula en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1.

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el compuesto tiene la fórmula VI:



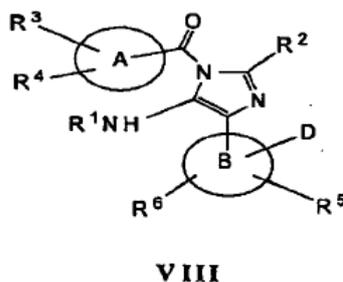
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en donde el grupo NH del anillo puede ser reemplazado por uno de los sustituyentes -C(O)-A(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), -R<sup>2</sup>, o -B(D)(R<sup>6</sup>)(R<sup>5</sup>), y A corresponde a G en la fórmula en la reivindicación 1X

- 5 22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y 21, en donde el compuesto tiene la fórmula VII:



en donde A corresponde a G en la fórmula en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1.

23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y 21, en donde el compuesto tiene la fórmula VIII:



- 10 en donde A corresponde a G en la fórmula en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1.

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno.

25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo inferior.

- 15 26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, n-propilo o 3-clorobencilaminocarbonilmetoxi.

27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde G o A es un anillo arilo.

28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde G o A es un anillo fenilo.

29. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde B es un anillo arilo.

30. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde B es un anillo fenilo.
31. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en donde D es  $-C(O)NR^{80}R^{81}$ .
32. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde  $R^{80}$  y  $R^{81}$  son cada uno independientemente hidrógeno, cicloalquilo o alcoxi.
- 5 33. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde  $R^{80}$  es hidrógeno.
34. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde  $R^{81}$  es cicloalquilo o alcoxi.
35. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde  $R^{81}$  es  $C_{3-6}$ cicloalquilo o  $C_{1-6}$ alcoxi.
36. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en donde  $R^{81}$  es ciclopropilo o metoxi.
- 10 37. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en donde D es heteroarilo opcionalmente sustituido.
38. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30 y 37, en donde D está opcionalmente sustituido triazolilo.
39. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, 37 y 38, en donde D es 1,2,4-triazol-3-ilo.
- 15 40. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en donde  $R^3$  es hidrógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido,  $C(L)R^{40}$ , halo, pseudohalo or  $OR^{41}$ ; donde L es O, S or  $NR^{55}$ ;  $R^{40}$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $C(L)R^{56}$ , halo pseudohalo,  $OR^{55}$ ,  $SR^{55}$ ,  $NR^{57}R^{58}$  o  $SiR^{57}R^{53}R^{54}$ ;  $R^{41}$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo
- 20 opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $C(L)R^{59}$ ,  $NR^{60}R^{61}$  o  $SiR^{52}R^{53}R^{54}$ ; donde  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  y  $R^{54}$  se seleccionan como en (i) o (ii) como sigue (i)  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  y  $R^{54}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{55}$  o  $NR^{62}R^{63}$ ; o (ii) cualesquiera dos de  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  y  $R^{54}$  forman
- 25 juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo; y el otro se selecciona como en (i);  $R^{55}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo;  $R^{56}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{55}$  o  $NR^{64}R^{65}$ ; donde  $R^{64}$  y  $R^{65}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{55}$  o  $NR^{62}R^{63}$ ; o  $R^{64}$  y  $R^{65}$  forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo, donde
- 30  $R^{66}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo;  $R^{57}$  y  $R^{58}$  se seleccionan como en (i) o (ii) como sigue (i)  $R^{57}$  y  $R^{58}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{55}$ ,  $NR^{67}R^{68}$  o  $C(L)R^{69}$ , donde  $R^{67}$  y  $R^{68}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo, o forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo; y  $R^{69}$  es hidrógeno, alquilo,
- 35 alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{70}$  o  $NR^{62}R^{63}$ , donde  $R^{70}$  es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo; o (ii)  $R^{57}$  y  $R^{58}$  forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo;  $R^{59}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{70}$  o  $NR^{62}R^{63}$ ;  $R^{60}$  y  $R^{61}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo o  $C(L)R^{71}$  donde  $R^{71}$  es alquilo, alquenilo, alquinilo,
- 40 arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo,  $OR^{55}$  o  $NR^{62}R^{63}$ ; o  $R^{60}$  y  $R^{61}$  forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo;  $R^{62}$  y  $R^{63}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, o  $R^{62}$  y  $R^{63}$  forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo.
- 45 41. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde  $R^3$  es hidrógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido,  $C(L)R^{40}$ , halo, ciano, heteroarilo opcionalmente sustituido,  $S(O)_nR^{27}$  o  $OR^{41}$ .
42. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-41, en donde  $R^3$  es hidrógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, ciano, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido,  $C(L)R^{40}$ , yodo, cloro, fluoro,  $S(O)_nR^{27}$  o  $OR^{41}$ .

43. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42, en donde  $R^3$  es hidrógeno, dioxolanilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo, piridilo, pirazinilo, ciano, oxadiazolilo, triazolilo, metiltio, metanosulfonilo, metilo opcionalmente sustituido,  $C(L)R^{40}$ , yodo, cloro o  $OR^{41}$ .
- 5 44. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde  $R^3$  es hidrógeno, 2-dioxolanilo, pirimidinilo, piridilo, pirazinilo, ciano, oxadiazolilo, triazolilo, metiltio, metanosulfonilo, metilo opcionalmente sustituido,  $C(O)R^{40}$ , yodo, cloro o metoxi opcionalmente sustituido.
45. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-44, en donde  $R^3$  es hidrógeno, 2-dioxolanilo, pirimidinilo, piridilo, pirazinilo, ciano, oxadiazolilo, triazolilo, metiltio, metanosulfonilo, 5-metiloxadiazolilo, metilo, CHO, yodo, cloro, metoxi, benciloxi, etoxi, ciclopropoxi, t-butoxicarbonilbutoxi o carbamoilmetoxi.
- 10 46. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-45, en donde  $R^3$  es metilo opcionalmente sustituido.
47. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde  $R^3$  es metilo el cual está sustituido opcionalmente con heterociclilo, hidroxilo, aralquilamino o heterociclicilalquilamino.
- 15 48. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-47, en donde  $R^3$  es N-morfolinilmetilo, hidroximetilo, N-(2-(3-clorofenil)-1-etil)aminometilo, N-(2-morfolinil-1-etil)aminometilo, (3-cloro-bencilamino)-metilo, 4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetilo, [2-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etilamino]-metilo, (3-morfolin-4-il-propilamino)-metilo, carbamoilmetoxi, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi, 2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi, 2-(3-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxi, 2-(3-metilamino-pyrolidin-1-il)-2-oxo-etoxi, 2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi, 2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi, [(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-carbamoil] -metoxi, [2-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etilcarbamoil] -metoxi, [2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil] -metoxi o 4-piperizinilmetilo.
- 20 49. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-48, en donde L es O.
50. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-49, en donde  $R^{40}$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido,  $NR^{57}R^{58}$  o cicloalquilo.
51. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-50, en donde  $R^{40}$  es hidrógeno, alquilo, alcoxi o  $NR^{57}R^{58}$ .
- 25 52. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-51, en donde  $R^{40}$  es hidrógeno, ciclopropilamino,  $NH_2$ , isopropilamino, metilamino, piperazinilo, dimetilamino, ciclopropilmetilamino, etilamino, ciclopentilamino o tert-butoxi.
53. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-52, en donde  $R^{41}$  es hidrógeno, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquilo opcionalmente sustituido.
- 30 54. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-53, en donde  $R^{41}$  es hidrógeno, o alquilo o alquenilo cada uno opcionalmente sustituido con heterociclilo, arilo, heteroarilo, dialquilamino, halo o hidroxilo.
55. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, en donde  $R^{41}$  es hidrógeno, o  $C_{1-3}$ alquilo o  $C_{1-3}$ alquenilo cada uno opcionalmente sustituido con heterociclilo, fenilo, heteroarilo, dialquilamino, halo o hidroxilo.
- 35 56. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-55, en donde  $R^{41}$  es hidrógeno, 2-(N-morfolinil)et-1-ilo, bencilo, 2-(N,N-di-(2-hidroxi-1-etil)amino)-1-etilo, 2-bromo-1-etilo, 2,2-dioxolan-4-ilmetilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-etilo, oxadiazolilmetilo, etenilo, 2-dimetilaminoetilo, 4-clorofenoxietilo, o 2,3-dihidroxi-1-propilo.
57. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-56, en donde  $R^{41}$  es (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo.
58. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-57, en donde  $R^4$  es hidrógeno.
59. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-58, en donde  $R^5$  es alquilo.
60. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-59, en donde  $R^5$  es metilo.
- 40 61. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-60, en donde  $R^6$  es hidrógeno.
62. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde:
- $R^1$  es hidrógeno, acilo o  $-P(O)(OH)_2$ ;

$R^2$  es hidrógeno, halo, alquilo o alquiltio;

G o A es un arilo, heteroarilo o un anillo heterociclilo opcionalmente fusionado a un anillo fenilo asumiendo que el anillo heterociclilo está enlazado al grupo carbonilo a través de un átomo de carbono del anillo;

B es un anillo arilo o heteroarilo;

- 5 D es heteroarilo, heteroarilo opcionalmente sustituido o  $-C(O)NR^{80}R^{81}$  (donde  $R^{80}$  y  $R^{81}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, heteroarilo o heteroarilo opcionalmente sustituido);

$R^3$  se selecciona del grupo consistente de:

(a) amino, alquilamino o dialquilamino;

(b) acilamino;

- 10 (c) heterociclilo opcionalmente sustituido;

(d) arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

(e) heteroalquilo;

(f) heteroalquenilo;

(g) heteroalquinilo;

- 15 (h) heteroalcoxi;

(i) heteroalquilamino;

(j) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

(k) heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido;

- 20 (m) heterociclilalcoxi o heterocicliloxi opcionalmente sustituidos;

(n) heterociclilalquilamino opcionalmente sustituido;

(o) heterociclilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido;

(p) heteroalquilcarbonilo;

(q)  $-NHSO_2R^6$  donde  $R^6$  es alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

- 25 (r)  $-NHSO_2NR^7R^8$  donde  $R^7$  y  $R^8$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;

(s)  $-Y-(alquilen)-R^9$  donde: Y es un enlace sencillo, -O-, -NH- o -S(O)n (donde n es un entero que va de 0 a 2); y  $R^9$  es ciano, heteroarilo opcionalmente sustituido, -COOH, -COR<sup>10</sup>, -COOR<sup>10</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> o -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> donde  $R^{10}$  es alquilo o heterociclo opcionalmente sustituidos,  $R^{11}$  es alquilo, y  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  and  $R^{19}$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;

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

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

- (v)  $-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$  donde  $\text{R}^{25}$  y  $\text{R}^{26}$  independientemente representan hidrógeno, alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, o  $\text{R}^{25}$  y  $\text{R}^{26}$  junto con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 5 (w)  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{27}$  donde n es un entero que va de 0 a 2, y  $\text{R}^{27}$  es alquilo, heteroalquilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido o  $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$  donde  $\text{R}^{28}$  y  $\text{R}^{29}$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- (x) cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo y cicloalquilalquinilo, todos sustituidos opcionalmente con alquilo, halo, hidroxilo o amino;
- (y) arilaminoalquileno o heteroarilaminoalquileno;
- 10 (z) Z-alquilen- $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$  o Z-alquilen- $\text{OR}^{32}$  donde Z es -NH-, -N(alquilo inferior)- o -O-, y  $\text{R}^{30}$ ,  $\text{R}^{31}$  y  $\text{R}^{32}$  son independientemente uno de otro, alquilo o heteroalquilo;
- (aa)  $-\text{OC}(\text{O})\text{-alquilen-CO}_2\text{H}$  o  $-\text{OC}(\text{O})\text{-NR}'\text{R}''$  (donde  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  son independientemente hidrógeno o alquilo; y
- (bb) heteroarilalquenileno o heteroarilalquinileno;
- $\text{R}^4$  se selecciona del grupo consistente de:
- (a) hidrógeno;
- 15 (b) halo;
- (c) alquilo;
- (d) alcoxi; y
- (e) hidroxilo;
- $\text{R}^5$  se selecciona del grupo consistente de
- 20 (a) hidrógeno;
- (b) halo;
- (c) alquilo;
- (d) haloalquilo;
- (e) tioalquilo;
- 25 (f) hidroxilo;
- (g) amino;
- (h) alquilamino;
- (i) dialquilamino;
- (j) heteroalquilo;
- 30 (k) heterociclo opcionalmente sustituido;
- (l) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;
- (m) heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido;
- (n) alquilsulfonilo;

(o) aminosulfonilo, mono-alquilaminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo;

(p) heteroalcoxi; y

(q) carboxi;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo consistente de:

5 (a) hidrógeno;

(b) halo;

(c) alquilo; y

(d) alcoxi;

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

10 63. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde:

R<sup>1</sup> es hidrógeno o acilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo; y

G o A es un anillo arilo o heteroarilo.

64. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde:

15 R<sup>1</sup> es hidrógeno, acilo o -P(O)(OH)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halo, alquilo o alquiltio;

G o A es un arilo, heteroarilo o un anillo heterociclilo opcionalmente fusionado a un anillo fenilo asumiendo que el anillo heterociclilo está enlazado al grupo carbonilo a través de un átomo de carbono del anillo;

B es un anillo arilo o heteroarilo;

20 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo consistente de:

(a) amino;

(b) acilamino;

(c) heterociclo opcionalmente sustituido;

(d) heteroarilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, alquilo o alcoxi;

25 (e) heteroalquilo;

(f) heteroalquenilo;

(g) heteroalquinilo;

(h) heteroalcoxi

(i) heteroalquilamino;

30 (j) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

(k) heterociclilaalquenilo opcionalmente sustituido;

- (l) heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido;
- (m) heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido;
- (n) heterociclilalquilamino opcionalmente sustituido;
- (o) heterociclilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido;
- 5 (p) heteroalquilcarbonilo;
- (q)  $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ , donde  $\text{R}^6$  es alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos;
- (r)  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$  donde  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- 10 (s)  $-\text{Y}-(\text{alquilen})-\text{R}^9$  donde: Y es un enlace sencillo,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NH}-$  o  $-\text{S}(\text{O})_n-$  (donde n es un entero que va de 0 a 2); y  $\text{R}^9$  es ciano, heteroarilo,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COR}^{10}$ ,  $-\text{COOR}^{11}$ ,  $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{SR}^{16}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$  o  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$  donde  $\text{R}^{10}$  es alquilo o heterociclo opcionalmente sustituidos,  $\text{R}^{11}$  es alquilo, y  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$ ,  $\text{R}^{18}$  y  $\text{R}^{19}$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- (t)  $-\text{C}(=\text{NR}^{20})(\text{NR}^{21}\text{R}^{22})$  donde  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$  y  $\text{R}^{22}$  representa independientemente hidrógeno, alquilo o hidroxilo, o  $\text{R}^{20}$  y  $\text{R}^{21}$  son juntos  $-(\text{CH}_2)_n-$  donde n es 2 o 3 y  $\text{R}^{22}$  es hidrógeno o alquilo;
- 15 (u)  $-\text{NHC}(\text{X})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$  donde X es  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ , y  $\text{R}^{23}$  y  $\text{R}^{24}$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- (v)  $-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ , donde  $\text{R}^{25}$  y  $\text{R}^{26}$  representa independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos, o  $\text{R}^{25}$  y  $\text{R}^{26}$  junto con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 20 (w)  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{27}$  donde n es un entero que va de 0 a 2, y  $\text{R}^{27}$  es alquilo, heteroalquilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos o  $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$  donde  $\text{R}^{28}$  y  $\text{R}^{29}$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- $\text{R}^4$  se selecciona del grupo consistente de:
- (a) hidrógeno;
- (b) halo;
- (c) alquilo; y
- 25 (d) alcoxi;
- $\text{R}^5$  se selecciona del grupo consistente de:
- (a) hidrógeno;
- (b) halo;
- (c) alquilo;
- 30 (d) haloalquilo;
- (e) tioalquilo;
- (f) hidroxilo;
- (g) amino;
- (h) alquilamino;
- 35 (i) dialquilamino;

- (j) heteroalquilo;
  - (k) heterociclo opcionalmente sustituido;
  - (l) heterocicilalquilo opcionalmente sustituido; y
  - (m) heterocicilalcoxi opcionalmente sustituido;
- 5 R<sup>6</sup> se selecciona de un grupo que consiste en:
- (a) hidrógeno;
  - (b) halo;
  - (c) alquilo; y
  - (d) alcoxi.
- 10 65. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde R<sup>3</sup> es:
- (a) heterociclilo opcionalmente sustituido;
  - (b) arilo o heteroarilo ambos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de halo, alquilo, amino, alcoxi, carboxi, alcoxi carbonilo inferior, SO<sub>2</sub>R' (donde R' es alquilo) o -O<sub>2</sub>NHR'R" (donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo);
- 15 (c) heteroalquilo;
- (d) heteroalquenilo;
  - (e) heteroalquilamino;
  - (f) heteraloxi;
  - (g) heterocicilalquilo o heterociciloxi opcionalmente sustituidos;
- 20 (h) heterocicilalalquenilo opcionalmente sustituido;
- (i) heterocicilalalquinilo opcionalmente sustituido;
  - (j) heterocicilalalcoxi opcionalmente sustituido;
  - (k) heterocicilalalquilamino opcionalmente sustituido;
  - (l) heterocicilalalquilcarbonilo opcionalmente sustituido:
- 25 (s) -Y-(alquilen)-R<sup>9</sup> donde Y es un enlace sencillo, -O o -NH- y R<sup>9</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>-NHSO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> o -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> donde R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente uno de otro heteroalquilo; hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;
- (x) cicloalquilalquilo, cicloalquilalquinilo y cicloalquilalquinilo, todos sustituidos opcionalmente con alquilo, halo, hidroxi o amino;
- 30 (m) arilaminoalquileno o heteroarilaminoalquileno; o
- (n) Z-alquilen-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup> donde Z es -NH-, -N(alquil)- o -O- y R<sup>30</sup> y R<sup>31</sup> son independientemente uno de otro, alquilo o heteroalquilo.
66. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son hidrógeno y B es fenilo.
67. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> es halo o alquilo.

68. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^5$  es cloro, fluoro o metilo y  $R^6$  es hidrógeno, cloro, fluoro, metilo o metoxi.
69. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^3$  es heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 5 70. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^3$  es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, N-oxidopiridin-2-ilo, N-oxidopiridin-3-ilo, Noxidopiridin-4-ilo o piridon-2-ilo, todos opcionalmente sustituidos.
71. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-70, en donde  $R^3$  es en la posición 3.
72. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-71, en donde  $R^5$  es 4-F o 2-Me, y  $R^6$  es hidrógeno.
73. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^3$  es sustituido fenilo opcionalmente.
- 10 74. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^3$  es 3-sulfamoilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 3-carboxifenilo o 3-etoxicarbonilfenilo.
75. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^5$  es 4-F y  $R^6$  es hidrógeno.
76. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^3$  es:
- (a) heteroalquilo;
- 15 (b) heteroalcoxi;
- (c) heteroalquilamino;
- (d) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;
- (e) heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido;
- (f) heterociclilalquilamino opcionalmente sustituido;
- 20 (g) Y-(alquilen)- $R^9$  donde Y es un enlace sencillo, -O- o -NH- y  $R^9$  es heteroarilo opcionalmente sustituido, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>1</sub>R<sup>14</sup>, -SONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> -NHSO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> o -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> donde R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo o heteroalquilo; o
- (h) Z-alquilen-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup> donde Z es -NH-, -N(alquil)- o -O-, y R<sup>30</sup> y R<sup>31</sup> son independientemente uno de otro, alquilo o heteroalquilo.
- 25 77. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^3$  es heteroalquilo.
78. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^3$  está en la posición 3 y se selecciona del grupo consistente de 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 2-dimetilaminoetilamino, 3-dimetilaminopropilamino, hidroximetilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxi-3-metil-l-butilo o 3-hidroxi-butilo.
79. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^5$  es 2-F y  $R^6$  es 4-F.
- 30 80. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^5$  es 2-Me y  $R^6$  es hidrógeno.
81. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^9$  es heteroalcoxi o heteroalquilamino.
82. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^3$  está en la posición 3 y se selecciona del grupo consistente de 3-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilaminoetoxi, 2-hidroxietoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, 2-dimetilaminoetilamino y 3-dimetilaminopropilamino.
- 35 83. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^3$  es heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido o heterociclilalquilamino opcionalmente sustituido.

84. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde R<sup>3</sup> está en la posición 3 y se selecciona del grupo consistente de 3-(morfolin-4-il)propoxi, 2-(morfolin-4-il)etoxi, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etoxi, 3(morfolin-4-il)propilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 4-(morfolin-4-il)butilo, 3-(morfolin-4-il)propilamino, 2-(morfolin-4-il)etilamino, 4-hidroxipiperidinilmetilo, 2-(S,S-dioxotiamorfolin-4-il)etilo, 3-(S,S-dioxo-tiamorfolin-4-il)propilo y N-metilpiperazinilmetilo.
85. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde R<sup>3</sup> es -Y-(alquilen)-R<sup>9</sup> donde Y es un enlace sencillo, -O- o -NH- y R<sup>9</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> o -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> donde R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo o heteroalquilo.
86. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde Y es un enlace sencillo y R<sup>9</sup> es -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> o -SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>.
87. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde R<sup>3</sup> es 5-metilsulfonietilo o sulfamoiletilo.
88. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-87 seleccionado de 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -N-metoxi-4-metil- benzamida; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil- benzamida; 3-(5-amino-4-benzoilpirazol-1-il)-4-metil-benzoicoacid; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -4-metil-benzoicoacid; 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil] -1H-pirazol-4-il}-fenilmetanona; 3-[5-amino-4-(3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroximetil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida ; 3-{5-amino-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil] -pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; y 3-(5-amino-4-benzoyi-imidazol-i-yi)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida.
89. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-88 seleccionado de 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -N-metoxi-4-metil- benzamida; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil- benzamida; 3-(5-amino-4-benzoilpirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil] -1H-pirazol-4-il}-fenil-metanona; 3-[5-amino-4-(3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroximetil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-{5-amino-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil] -pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; o 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida.
90. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89 que es 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida.
91. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-87 seleccionado de 5-amino-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)benzoil]pirazol, 5-amino-1-(2,4-difluorofenil)-4-[3-(3-morfolin-4-ilpropil)benzoil]pirazol, 5-amino-4-(3-aminobenzoil) -1-(4-fluorofenil)pirazol, 5-amino-1-(4-fluorofenil)-4- [3-(3-morfolin-4-ilpropil)benzoil]pirazol, 5-amino-4-[3-(2-aminosulfonietil)benzoil] -1-(4-fluorofenil)pirazol, 5-amino-4-(3-acetilaminobenzoil) -1-fenilpirazol, 5-amino-4-[3-(2-aminoetil)benzoil] -1-(4-fluorofenil)pirazol, 5-amino-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(3-morfolin-4-ilpropilamino)benzoil]pirazol, 5-amino-4-[3-(2-aminosulfonietil)benzoil] -1-(4-fluorofenil)pirazol y 5-amino-1-(4-fluorofenil)-4-(3-piridin-3-ilbenzoil)pirazol.
92. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-87 seleccionado de 5-amino-1-(2-metilfenil)-4-[3-piridin-3-il)benzoil]pirazol, 5-amino-1-(2-metilfenil)-4-[3-(N-oxidopiridin-3-il)benzoil]pirazol, 5-amino-4-[3-(2,3-dihidroxipropoxi)benzoil] -1-(4-fluorofenil) pirazol, 5-amino-4-[3-(1,2-dihidroxi)etil)benzoil] -1-(4-fluorofenil) pirazol, 5-amino-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(sulfamoilbenzoil)pirazol, 5-amino-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(3-hidroxi-3-metilbutil)benzoil]pirazol, 5-amino-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(2-(1-hidroxiciclopentil)etil) benzoil]pirazol, 5-amino-4-[3-(2-metilsulfonietil)benzoil] -1-(4-fluorofenil) pirazol, y 5-amino-1-(2,4-difluorofenil)-4-[3-(2-hidroxi)etilsulfonil)benzoil]pirazol.
93. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-87 seleccionado de 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -N-metoxi-4-metil- benzamida; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil- benzamida; ácido 3-(5-

amino-4-benzoilpirazol-1-il)-4-metil-benzoico; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida; ácido 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -4-metil-benzoico; 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil] -1H-pirazol-4-il}-fenilmetanona; 3-[5-amino-4-(3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-metil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil] -pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida; y 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida.

94. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-87 seleccionado de:

- 3-[5-Amino-4-[3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-benzoil]-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-(3-hidrazinocarbonil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-ciclohexanecarbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-ciclopentanecarbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-fenilacetil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-(3-etilcarbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida; y
- 3-[5-Amino-4-(3-isopropilcarbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida.

95. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-87 seleccionado de:

- ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico etil éster;
- ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico etil éster;
- 3-(5-Amino-4-ciclopentanecarbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-(3-hidrazinocarbonil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 3-(5-Amino-4-ciclohexanecarbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida; y
- ciclohexilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

96. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-87 seleccionado de:

- amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-1-metil-fenil)-3-metanosulfonil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico etil éster;
- ácido 5-Amino-3-[(3-cloro-bencilcarbamoil)-metoxi]-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico etil éster;
- 3-[5-Amino-4-benzoil-3-(piperidin-4-iloxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;

- 3-(5-Amino-4-benzoil-3-metanosulfonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico etil éster;
- 5 ácido 4-[5-Amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster;
- 3-(5-Amino-4-benzoil-3-metilsulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- y
- 3-[5-Amino-4-benzoil-3-(2-metoxi-etoxi)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida.
97. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-87 seleccionado de:
- 10 3-[5-Amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -N-metoxi-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil- benzamida;
- ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1- il)-4-metil-benzoico;
- 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- ácido 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -4-metil-benzoico;
- 15 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil] -1H-pirazol-4-il}-fenil-metanona;
- 3-[5-amino-4-(3-[1,3]dioxolan-2-il-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-amino-4-(3-hidroximetil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 20 3-{5-amino-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil] -pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-{ 5-Amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil] -pirazol-1-ilo }-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida ;
- 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 25 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-ciclohexanecarbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-ciclopentanecarbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-Amino-4-fenilacetil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 30 3-[5-Amino-4-(3-isopropilcarbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3- {5-Amino-4-[3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-benzoil] -imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;

- 3-[5-Amino-4-(3-etilcarbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-(3-metilcarbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-(3-ciclopropilcarbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-(3-ciclopentilcarbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 5 3-[5-Amino-4-[3-(morfolina-4-carbonil)-benzoil] -imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-[3-(ciclopropilmetil-carbamoil)-benzoil] -imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-Amino-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-amino-4-benzoil-3-etoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 10 3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-metoxi-etoxi)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-benciloxi-etoxi)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- ácido 4-[5-amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster;
- 3-[5-amino-4-benzoil-3-(piperidin-4-iloxi)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida, sal de trifluoroacetato;
- 15 3-(5-amino-4-benzoil-3-metilsulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- 3-(5-amino-4-benzoil-3-metanosulfonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida;
- ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico amida;
- ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metanosulfonil-1H-pirazol-4-carboxílico amida; y
- ácido 5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico etil éster.
- 20 98. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-87 seleccionado de:
- 3-[5-Amino-4-(3-clorobenzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-metil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 3-[5-Amino-4-(2-metilbenzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(2-metoxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 25 3-[5-Amino-4-(4-clorobenzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(2-clorobenzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-metoxi-benzoil) -pirazol-1-il] -4,N-dimetil- benzamida
- ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico etil éster
- ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico etil éster
- 30 ácido 5-Amino-3-[(3-cloro-bencilcarbamoil)-metoxi]-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico etil éster
- 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida

- 3-[5-Amino-4-(3-cianobenzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 3-{5-Amino-4-[3-(5-meti)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoil] -pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-{5-Amino-4-[3-(pirrolidin-1-carbonil)-benzoil] -imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 5 3-[5-Amino-4-(3-ciclopropilcarbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-carbamoil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-isopropilcarbamoilbenzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 3-[5-Amino-4-(4-metilcarbamoil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(4-ciclopropilcarbamoil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 10 3-[5-Amino-4-(3-carbamoil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-{5-Amino-4-[3-(piperazina-1-carbonil)-benzoil] -pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-dimetilcarbamoil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-{5-Amino-4-[3-(ciclopropilmetil-carbamoil)-benzoil] -pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-etilcarbamoil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 15 3-[5-Amino-4-(3-metilcarbamoil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-ciclopentilcarbamoil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-isopropilcarbamoil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-ciclopropilcarbamoil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-(5-Amino-4-{3-[(3-cloro-bencilamino)-metil] -benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 20 3-[5-Amino-4-(3-{[2-(3-cloro-fenil)-etilamino]-metil}-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 3-(5-Amino-4-{3-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetil] -benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-{[2-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etilamino]-metil}-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-(5-Amino-4-{3-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil] -benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-(5-Amino-4-{3-[(3-morfolin-4-il-propilamino)-metil] -benzoil) -pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 25 3-[5-Amino-4-(piridin-2-carbonil)-imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(2-metil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3,4-difluoro-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-fluoro-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3,4-dicloro-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 30 3-[5-Amino-4-(3-metoxi-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida

- 3-[5-Amino-4-(4-fluoro-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3,5-dicloro-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(4-metoxi-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- ácido 3-[5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-imidazol-4-carbonil] -benzoico tert-butil éster
- 5 3-[5-Amino-4-(3,5-difluoro-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(benzo[1,3]dioxole-5-carbonil)-imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(4-cloro-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3,4-dimetoxi-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-benciloxi-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 10 3-[5-Amino-4-(4-fluoro-3-metil-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- ácido {3-[5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-imidazol-4-carbonil] -fenoxi}-acético tertbutil éster
- 3-[5-Amino-4-(3-cloro-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-(5-Amino-4-benzoil-2-metil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-(5-Amino-4-benzoil-2-propil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 15 3-[5-Amino-4-(3-carbamoilmetoxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 3-(5-Amino-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-{5-Amino-4-[3-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)-benzoil] -pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-(5-Amino-4-{3-[2-(3-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil- 4- metilbenzamida
- 3-(5-Amino-4-{3-[2-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 20 3-(5-Amino-4-{3-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 3-(5-Amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzoil] -pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-[[1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-carbamoil] -metoxi)-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 25 3-[5-Amino-4-(3-[[2-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etilcarbamoil] -metoxi]-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-[[2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil] -metoxi]-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-pirazin-2-il-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-piridin-2-il-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 30 3-[5-Amino-4-(piridin-2-carbonil)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-(5-Amino-4-ciclopentanecarbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 3-[5-Amino-4-(benzo[1,3]dioxole-5-carbonil)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida

- 3-[5-Amino-4-(2-fluoro-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-etoxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-metoxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-ciclopropoxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 5 3-[5-Amino-4-(4-metoxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3,4-dimetoxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(4-metilsulfanil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-metilsulfanil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(4-fluoro-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 10 3-[5-Amino-4-(3-fluoro-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3,4-difluoro-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3,5-difluoro-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(4-fluoro-3-metil-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(4-fluoro-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 15 3-(5-Amino-4-ciclohexanecarbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-viniloxi-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-[3-([1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi)-benzoil] -pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico ácido (2-metil-ciclohexil)-amida
- 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico ácido fenilamida
- 20 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico ácido (1-etil-propil)-amida
- 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico ácido biciclo[2.2.1]hept-2-ilamida
- 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico ácido (1-eti [sic]
- 3-[5-Amino-4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 4-metoxi-bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 25 indan-1-ilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 3-[5-Amino-4-(piperidin-1-carbonil)-pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- ciclohexilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- ciclopropilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 30 3-clorobencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

- ciclopentilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 2,4-dicloro-bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- ciclohexilmetil-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 5 (4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 3-tritluorometil-bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- (4-tert-butil-ciclohexil)-amida 5 del ácido Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 3-metoxi-bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 10 4-fluoro-bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- (1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 2-metil-bencilamida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 15 (1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- (1-fenil-etil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- (1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- (2-pirrolidin-1-iletal)-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 20 ciclohexil-metil-amida del ácido 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 3-[5-Amino-4-(3-cianobenzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-pirazin-2-il-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-pirimidin-5-il-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-pirimidin-5-il-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 25 3-[5-Amino-4-(3-pirimidin-2-il-benzoil) -imidazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metilfenil)-4-metilsulfonilbenzoil-1H-imidazol
- 5-Amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metilfenil)-4-[3-(5-metil)oxadiazol-3-ilbenzoly]-1H-imidazol
- 3-(5-Amino-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 3-[5-Amino-4-(3-{2- [bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etoxi}-benzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metil- benzamida
- 30 3-[5-Amino-4-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-benzoil] -pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil- benzamida

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

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

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

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

5 **99. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde:**

R<sup>1</sup> es hidrógeno o acilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo;

G o A es un anillo arilo o heteroarilo;

B es un anillo arilo o heteroarilo;

10 D es heteroarilo, heteroarilo opcionalmente sustituido o -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>81</sup> (donde R<sup>80</sup> y R<sup>81</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, heteroarilo o heteroarilo opcionalmente sustituido);

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo consistente de:

(a) amino, alquilamino o dialquilamino;

(b) acilamino;

15 (c) heterociclilo opcionalmente sustituido;

(d) arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

(e) heteroalquilo;

(f) heteroalquenilo;

(g) heteroalquinilo;

20 (h) heteroalcoxi;

(i) heteroalquilamino;

(j) heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

(k) heterociclilaalquenilo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclilaalquinilo opcionalmente sustituido;

25 (m) opcionalmente sustituido cicloalcoxi, cicloalquilalquilo, heterociclilalcoxi o heterocicliloxi;

(n) heterociclilalquilamino opcionalmente sustituido;

(o) heterociclilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido;

(p) heteroalquilcarbonilo;

(q) -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> donde R<sup>6</sup> es alquilo, heteroalquilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

30 (r) -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;

(s) -Y-(alquilen)-R<sup>9</sup> donde: Y es un enlace sencillo, -O-, -NH- o -S(O)n (donde n es un entero que va de 0 a 2); y R<sup>9</sup> es ciano, heteroarilo opcionalmente sustituido, -COOH, -COR<sup>10</sup>, -COOR<sup>11</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -

$\text{NH}_2\text{R}^{17}$  o  $-\text{NH}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ , donde  $\text{R}^{10}$  es alquilo o heterociclo opcionalmente sustituido,  $\text{R}^{11}$  es alquilo, y  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$ ,  $\text{R}^{18}$ , y  $\text{R}^{19}$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;

(v)  $-\text{C}(=\text{NR}^{20})(\text{NR}^{21}\text{R}^{22})$  donde  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$  y  $\text{R}^{22}$  representa independientemente hidrógeno, alquilo o hidroxilo, o  $\text{R}^{20}$  y  $\text{R}^{21}$  son juntos  $-(\text{CH}_2)_n$  donde  $n$  es 2 o 3 y  $\text{R}^{22}$  es hidrógeno o alquilo;

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

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

10 (w)  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{27}$  donde  $n$  es un entero que va de 0 a 2, y  $\text{R}^{27}$  es alquilo, heteroalquilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido o  $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$  donde  $\text{R}^{28}$  and  $\text{R}^{29}$  son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo o heteroalquilo;

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

(y) arilaminoalquilenilo o heteroarilaminoalquilenilo;

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

(aa)  $-\text{OC}(\text{O})$ -alquilen- $\text{CO}_2\text{H}$  o  $-\text{OC}(\text{O})$ - $\text{NR}'\text{R}''$  (donde  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  son independientemente hidrógeno o alquilo); y

(bb) heteroarilalquilenilo o heteroarilalquinilenilo;

$\text{R}^4$  se selecciona del grupo consistente de:

20 (a) hidrógeno;

(b) halo;

(c) alquilo;

(d) alcoxi; y

(e) hidroxilo;

25  $\text{R}^5$  se selecciona del grupo consistente de

(a) hidrógeno;

(b) halo;

(c) alquilo;

(d) haloalquilo;

30 (e) tioalquilo;

(f) hidroxilo;

(g) amino;

(h) alquilamino;

(i) dialquilamino;

35 (j) heteroalquilo;

- (k) heterociclo opcionalmente sustituido;
- (l) heterociclicilalquilo opcionalmente sustituido;
- (m) heterociclicilalcoxi opcionalmente sustituido;
- (n) alquilsulfonilo;

5 (o) aminosulfonilo, mono-alquilaminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo;

(p) heteroalcoxi; y

(q) carboxi;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo consistente de:

(a) hidrógeno;

10 (b) halo;

(c) alquilo; y

(d) alcoxi;

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

15 100. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, 29-61 y 65-87 en donde A o G es un grupo cicloalquilo.

101. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, 29-61, 65-87 y 100, en donde A o G es un grupo ciclopentilo o ciclohexilo.

102. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-87 que es 3-(5-amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metilo benzamida.

20 103. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-87 que es 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil) -pirazol-1-il] -N-ciclopropil-4-metilbenzamida.

104. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-103 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 105. La composición farmacéutica de la reivindicación 104 que se formula para una administración de dosificación individual.

106. Un artículo de manufactura, que comprende material de empaque, un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-103 que es útil para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38, y una etiqueta que indica que el compuesto es útil para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38.

30 107. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-103 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38.

35 108. Uso acuerdo con la reivindicación 107, donde la enfermedad o trastorno se selecciona de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, trastornos infecciosos, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades virales.

40 109. Uso de acuerdo con la reivindicación 107 o reivindicación 108, donde la enfermedad o trastorno se selecciona de pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de distensión respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple,

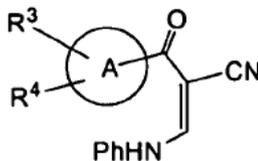
5 enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, soriasis, enfermedad de injerto versus huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis rubela, sinovitis aguda, enfermedad pancreática de células  $\beta$ ; enfermedades caracterizadas por infiltración de neutrófilos masiva; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos de aloinjertos, fiebres y mialgias debidas a infecciones, caquexia secundaria a una infección, formación mielóide, formación de lesiones en tejidos, colitis ulcerativa, pirosis, influenza, osteoporosis, osteoartritis y trastornos óseos relacionados con el 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, isquemia cerebrales o enfermedades neurodegenerativas causadas por lecciones traumáticas; trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades virales incluyendo infecciones por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección con VIH y retinitis CMV, SIDA, SARS, ARS, ARC o malignidades, y herpes; infarto, isquemia del miocardio, isquemia en ataques al corazón con infarto, hiposia de órganos, hiperplasia vascular, lesiones por reperfusión cardiaca y renal, trombosis, hipertrofia cardiaca, agregación de plaquetas inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, y condiciones asociadas con la prostaglandin endoperoxidasa sintasa-2.

10 110. La composición farmacéutica de la reivindicación 104 o reivindicación 105, que comprende adicionalmente uno o más de lo siguiente: corticosteroides, rolipram, calfostin, un CSAID, un imidazo[1,2-A]quinoxalin constituido en la posición 4, interleucina-10, un glucocorticoide, un salicilato, óxido nítrico, un inmunosupresor, un inhibidor de la translocación nuclear, desoxispergualina (DSG), un fármaco antiinflamatorio no esterooidal (NSAID), ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, un esteroide, prednisona, dexametasona; un agente antiviral, abacavir; un agente antiproliferativo, metotrexato, leflunomide, FK506; un fármaco citotóxico, azatioprina, ciclofosfamida, un inhibidor de TNF- $\alpha$ , tenidap, un anticuerpo anti-TNF, un receptor de TNF soluble, y rapamicina, o derivados de los anteriores.

25 111. El uso de la reivindicación 107, donde la quinasa es quinasa p38 $\alpha$  o quinasa p38 $\beta$ .

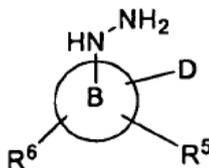
112. Un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 16, que comprende las etapas de (i) y (iii)-(vi), o las etapas de (ii)-(vi), como sigue:

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



1

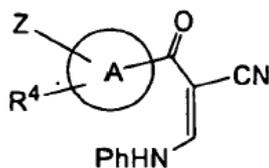
30 con una hidrazina de fórmula 2:



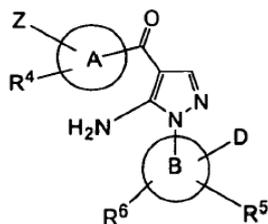
2

para proveer un compuesto de fórmula (I) donde R<sup>1</sup> es hidrógeno; o

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

3

en donde Z es hidroxí, nitro o halo, con una hidrazina de fórmula 2 para proveer un compuesto de fórmula 4:

4

5 seguido por conversión del grupo Z al grupo R<sup>3</sup> deseado para proveer un compuesto de la reivindicación 1 donde R<sup>1</sup> es hidrógeno;

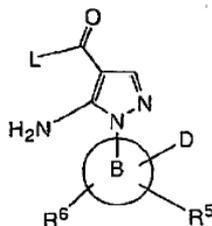
(iii) modificar opcionalmente cualquiera de los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup>;

(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 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 tratamiento con una base; y

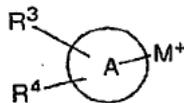
(vi) opcionalmente separar una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de fórmula (I) preparado en las etapas (i) - (v) anteriores, para dar un estereoisómero individual.

113. Un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 16, proceso que involucra hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5:

5

15

en donde L es un grupo saliente baja condiciones de reacción de desplazamiento organometálico, con un reactivo organometálico de fórmula:



en donde M es una unidad estructural metálica, para proveer un compuesto de fórmula (I) donde R<sup>1</sup> es hidrógeno;

(ii) modificar opcionalmente cualquiera de los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup>;

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

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

(v) opcionalmente separar una mezcla de estereoisómeros del compuesto preparado en las etapas (i) o (iv) anteriores, para dar un estereoisómero individual.

10 114. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-103, para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno mediados por quinasa p38.