



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 377 821**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07839356 .8**

96 Fecha de presentación : **05.10.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2086973**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.08.2009**

54 Título: **Compuestos de imidazo- y triazolo-piridina y métodos de uso de los mismos.**

30 Prioridad: **11.10.2006 US 851247 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.04.2012

73 Titular/es: **AMGEN Inc.**
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

72 Inventor/es: **Zhang, Dawei;**
Tasker, Andrew;
Sham, Kelvin, K.C.;
Chakrabarti, Partha, Pratim;
Falsey, Richard, James;
Herberich, Bradley, J.;
Pettus, Liping, H. y
Rzasa, Robert, M.

74 Agente/Representante:
Miltenyi, Peter

ES 2 377 821 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

Compuestos de imidazo- y triazolo-piridina y métodos de uso de los mismos.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere en general al campo de agentes farmacéuticos y, más específicamente, a compuestos farmacéuticamente activos, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos, para tratar diversos trastornos inflamatorios, incluyendo enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 y otros males, tales como dolor. La invención también se refiere a productos intermedios y procedimientos útiles en la preparación de tales compuestos.

Antecedentes de la invención

Las proteínas cinasas representan una gran familia de enzimas, que catalizan la fosforilación de sustratos de proteína diana. La fosforilación es habitualmente una reacción de transferencia de un grupo fosfato desde el ATP hasta el sustrato de proteína. Los puntos de unión comunes para el grupo fosfato con el sustrato de proteína incluyen, por ejemplo, un residuo de tirosina, serina o treonina. Por ejemplo, las proteínas tirosinas cinasas (PTK) son enzimas, que catalizan la fosforilación de residuos de tirosina específicos en proteínas celulares. Los ejemplos de cinasas en la familia de las proteínas cinasas incluyen, sin limitación, abl, Akt, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-IR, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. Debido a su actividad en numerosos procesos celulares, han surgido las proteínas cinasas como importantes dianas terapéuticas.

Las proteínas cinasas desempeñan un papel central en la regulación y mantenimiento de una amplia variedad de procesos celulares y función celular. Por ejemplo, la actividad cinasa actúa como interruptores moleculares que regulan la producción de citocina inflamatoria a través de diversas rutas. Se ha observado la producción de citocina no controlada o excesiva en muchos estados patológicos, y particularmente en aquéllos relacionados con inflamación.

Se ha notificado que la proteína cinasa p38 está implicada en la regulación de citocinas inflamatorias. La interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) son citocinas proinflamatorias secretadas por una variedad de células, incluyendo monocitos y macrófagos, en respuesta a muchos estímulos inflamatorios (por ejemplo, lipopolisacárido - LPS) o estrés celular externo (por ejemplo, choque osmótico y peróxido).

Se han implicado niveles elevados de TNF- α con respecto a niveles basales en la mediación o intensificación de varios estados patológicos incluyendo artritis reumatoide; artrosis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA); psoriasis; enfermedad de Crohn; rinitis alérgica; colitis ulcerosa; anafilaxia; dermatitis por contacto; asma; degeneración muscular; caquexia; síndrome de Reiter; diabetes tipo II; enfermedades de resorción ósea; reacción de injerto frente a huésped; lesión por isquemia-reperusión; aterosclerosis; traumatismo cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; septicemia; choque septicémico; síndrome de choque tóxico; fiebre y mialgias debido a infección. VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, los virus del herpes (incluyendo VHS-1, VHS-2), y herpes zoster también se intensifican por TNF- α .

Se ha notificado que TNF- α desempeña un papel en traumatismo craneal, accidente cerebrovascular e isquemia. Por ejemplo, en modelos animales de traumatismo craneal (rata), los niveles de TNF- α aumentaron en el hemisferio contuso (Shohami *et al.*, J. Cereb. Blood Flow Metab. 14:615 (1994)). En un modelo de rata de isquemia en el que se ocluyó la arteria cerebral media, los niveles de ARNm de TNF- α de TNF- α aumentaron (Feurstein *et al.*, Neurosci. Lett. 164:125 (1993)). Se ha notificado que la administración de TNF- α en la corteza de la rata da como resultado la acumulación de neutrófilos significativa en capilares y adherencia en pequeños vasos sanguíneos. TNF- α promueve la infiltración de otras citocinas (IL-1 β , IL-6) y también quimiocinas, que promueven la infiltración de neutrófilos en el área del infarto (Feurstein, Stroke 25:1481 (1994)).

TNF- α parece desempeñar un papel en la promoción de determinados ciclos vitales virales y estados patológicos asociados con los mismos. Por ejemplo, TNF- α secretado por monocitos indujo niveles elevados de expresión de VIH en un clon de célula T crónicamente infectado (Clouse *et al.*, J. Immunol. 142:431 (1989)). Lahdevirta *et al.*, (Am. J. Med. 85:289 (1988)) trataron el papel de TNF- α en los estados asociados con VIH de caquexia y degradación muscular.

TNF- α es anterior en la cascada de citocina de inflamación. Como resultado, niveles elevados de TNF- α pueden conducir a niveles elevados de otras citocinas inflamatorias y proinflamatorias, tales como IL-1, IL-6 y IL-8. Se han implicado los niveles elevados de IL-1 sobre niveles basales en la mediación o intensificación de varios estados patológicos incluyendo artritis reumatoide; artrosis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA); psoriasis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; anafilaxia; degeneración muscular; caquexia; síndrome de Reiter; diabetes tipo II; enfermedades de resorción ósea; lesión por isquemia-reperusión; aterosclerosis; traumatismo cerebral; esclerosis múltiple; septicemia; choque septicémico; y síndrome de choque tóxico. Los virus sensibles a la inhibición por TNF- α , por ejemplo, VIH-1, VIH-2, VIH-3, también están afectados por IL-1.

Se ha notificado que el antagonismo de TNF- α es beneficioso para tratar uveítis (Reiff *et al.*, A&R 44:141-145 (2001)); septicemia (Abraham, Lancet, 351:929 (1998)); lupus eritematoso sistémico (SLE) (Aringer, A&R, 50:3161 (2004)); enfermedad de injerto frente a huésped (Couriel, Curr. Opinion Oncology, 12:582 (2000)); polimiositis y dermatomiositis (Labiache, Rheumatology, 43:531 (2004)); diabetes tipo II (Ruan, Cytokine GF Review, 14:447 (2003));
 5 enfermedad de Sjogren (Marriette, A&R, 50:1270 (2004)), sarcoidosis (Roberts, Chest, 124:2028 (2003)); granulomatosis de Wegener (WGET, New England J. Med., 352:351 (2005)) y disfunción cardiaca tras IM (Sugano *et al.*, Mol. Cell Bioch., 266:127 (2004)). Además, se ha notificado que TNF- α desempeña un papel en SAPHO, fiebre periódica, policondritis recidivante, reticulohistiocitosis multicéntrica, síndrome de activación de macrófagos, síndrome hiper IgD, fiebre familiar de Hibernia, pioderma gangrenoso, trastornos cocleovestibulares, penfigoide cicatricial, enfermedades de hernia de discos intervertebrales, amiloidosis, síndrome CINCA, síndrome mielodisplásico, hepatitis alcohólica y endometriosis. Finalmente, indicaciones que ya se han aprobado para un agente que modula niveles de TNF- α en el plasma, y/u otras citocinas proinflamatorias, incluyen sin limitación, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y AR juvenil.

15 TNF- α y IL-1 parecen desempeñar un papel en la destrucción de células β pancreáticas y diabetes. Las células β pancreáticas producen insulina que ayuda a mediar la homeostasis de la glucemia. La deterioración de células β pancreáticas a menudo acompaña la diabetes tipo I. Las anomalías funcionales de las células β pancreáticas pueden producirse en pacientes con diabetes tipo II. La diabetes tipo II se caracteriza por una resistencia funcional a la insulina. Además, la diabetes tipo II a menudo también está acompañada por niveles elevados de glucagón plasmático y aumento de tasas de producción de glucosa hepática. El glucagón es una hormona reguladora que atenúa la inhibición de gluconeogénesis hepática mediante insulina. Se han encontrado los receptores de glucagón en el hígado, riñón y tejido adiposo. Por tanto antagonistas de glucagón son útiles para atenuar los niveles de glucosa plasmática (WO 97/16442, incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad). Antagonizando los receptores de glucagón, se piensa que la respuesta a la insulina en el hígado mejorará, disminuyendo así la gluconeogénesis y reduciendo la tasa de producción de glucosa hepática.
 25

En modelos de artritis reumatoide en animales, inyecciones intraarticulares múltiples de IL-1 han conducido a una forma aguda y destructiva de artritis (Chandrasekhar *et al.*, Clinical Immunol Immunopathol., 55:382 (1990)). En estudios usando células sinoviales reumatoides cultivadas, el IL-1 es un inductor más potente de estromelina que el TNF- α (Firestein, Am. J. Pathol., 140:1309 (1992)). En sitios de inyección local, se ha observado la emigración de neutrófilo, linfocito y monocito. La emigración se atribuye a la inducción de quimiocinas (por ejemplo, IL-8), y la regulación por incremento de moléculas de adhesión (Dinarello, Eur. Cytokine Netw., 5:517-531 (1994)).
 30

El IL-1 también parece desempeñar un papel en la promoción de determinados ciclos vitales virales. Por ejemplo, se ha asociado el aumento inducido por citocina de la expresión de VIH en una línea de macrófago crónicamente infectada con un aumento selectivo y concomitante en la producción de IL-1 (Folks *et al.*, J. Immunol., 136:40 (1986)). Beutler *et al.* (J. Immunol., 135:3969 (1985)) trataron el papel de IL-1 en caquexia. Baracos *et al.* (New Eng. J. Med., 308:553 (1983)) trataron el papel de IL-1 en la degeneración muscular.
 35

En artritis reumatoide, tanto IL-1 como TNF- α inducen sinoviocitos y condrocitos para producir colagenasa y proteasas neutrales, que conducen a destrucción tisular dentro de las articulaciones con artritis. En un modelo de artritis (artritis inducida por colágeno (CIA) en ratas y ratones), la administración intraarticular de TNF- α o bien antes de o bien tras la inducción de CIA condujo a un inicio acelerado de artritis y un transcurso más grave de la enfermedad (Brahn *et al.*, Lymphokine Cytokine Res. 11:253 (1992); y Cooper, Clin. Exp. Immunol., 898:244 (1992)).
 40

Se ha implicado a IL-8 en la intensificación y/o provocación de muchos estados patológicos en los que se media la infiltración de neutrófilos masiva en sitios de inflamación o lesión (por ejemplo, isquemia) mediante la naturaleza quimiostática de IL-8, incluyendo, pero sin limitarse a, los siguientes: asma, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis y glomerulonefritis. Además del efecto de quimiotaxia sobre los neutrófilos, IL-8 también puede activar neutrófilos. Por lo tanto, la reducción en niveles de IL-8 puede conducir a la infiltración de neutrófilos disminuida.
 45

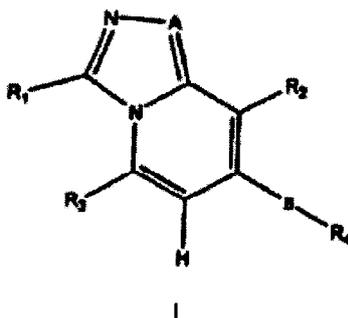
Se han tomado varios enfoques para bloquear el efecto de TNF- α . Un enfoque implica el uso de receptores solubles para TNF- α (por ejemplo, TNFR-55 o TNFR-75), que han demostrado eficacia en modelos animales de estados patológicos mediados por TNF- α . Un segundo enfoque para neutralizar TNF- α usando un anticuerpo monoclonal específico para TNF- α , cA2, ha demostrado mejora en el recuento de articulación inflamada en un ensayo humano de fase II de artritis reumatoide (Feldmann *et al.*, Immunological Reviews, págs. 195-223 (1995)). Estos enfoques bloquean los efectos de TNF- α y IL-1 mediante o bien secuestro de proteína o antagonismo del receptor.
 50

Aún otro enfoque para bloquear el efecto de TNF- α ha sido modular la actividad de la enzima cinasa p38. Por ejemplo, la publicación de PCT, WO 04/010995, publicada el 05 de febrero de 2004, describe derivados de heteroarilo condensados para su uso como inhibidores de cinasa P38 en el tratamiento de I. A. artritis reumatoide; la publicación de PCT, WO 2005/009937, publicada el 03 de febrero de 2005, describe inhibidores de cinasa P38 basados en heterociclo de 5 miembros; la patente estadounidense n.º 6.635.644, concedida el 21 de octubre 2003, describe sistemas de anillos bicíclicos condensados que contienen nitrógeno como inhibidores de P38; y la patente estadounidense n.º 6.794.380, concedida el 21 de septiembre de 2004, describe derivados de amida como inhibidores de P38. A pesar de los intentos actuales en encontrar un agente terapéutico adecuado para tratar estados inflamatorios, existe una necesidad de encontrar agentes terapéuticos nuevos y/o más eficaces para estos estados.
 55
 60
 65

Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona una nueva clase de compuestos útiles en la profilaxis y el tratamiento de estados inflamatorios, incluyendo enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 y otros males, tales como dolor y diabetes. En particular, los compuestos de la invención son útiles para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades o estados relacionados con la actividad de map cinasa p38. La invención comprende además composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1 β , IL-6 y/o IL-8, tales como inflamación, dolor y diabetes usando los compuestos y composiciones de la invención.

Se definen los compuestos proporcionados por la invención, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales, derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos mediante la fórmula general I



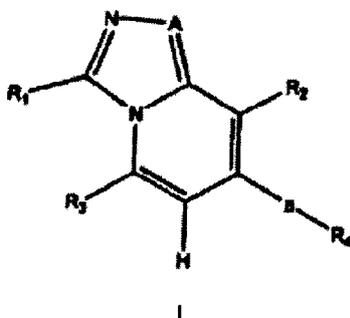
en la que A, B, R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se describen a continuación. La presente invención también proporciona métodos para preparar compuestos de fórmula I, y productos intermedios útiles en tales procedimientos.

Los compuestos proporcionados por la invención pueden modular la enzima cinasa p38. Para este fin, los compuestos de la invención pueden usarse para atenuar, aliviar o tratar terapéutica o profilácticamente el tratamiento agudo y/o crónico de enfermedades mediadas por cinasa p38 tales como aquellas descritas en el presente documento. La invención proporciona además composiciones farmacéuticas, también comúnmente denominadas "medicamentos", que comprenden uno o más de los compuestos de la invención en combinación con uno o más portador(es) o excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).

Lo anterior resume meramente determinados aspectos de la invención y no pretende, ni debe interpretarse, como limitativo de la invención de ninguna manera. Todas las patentes y otras publicaciones enumeradas en el presente documento están incorporadas en el presente documento como referencia en su totalidad.

Descripción detallada de la invención

En una realización de la invención, se definen los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales, derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos mediante la fórmula I general:



en la que

A es CR⁵ o N;

B es un enlace directo, -(CR⁵R⁶)_m-, -C(=O)-, -O-, o -S(=O)_m-, en los que m es 0, 1 ó 2;

ES 2 377 821 T3

R^1 es $-(CR^7R^8)_nX$ o $-(CR^7R^8)_nX$, en los que n es 0, 1 ó 2 y X es NR^7R^7 , NR^7R^8 , OR^7 , SR^7 , OR^8 , SR^8 , $C(O)R^7$, $OC(O)R^7$, $COOR^7$, $C(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $COOR^8$, $C(O)NR^7R^7$, $C(S)NR^7R^7$, $NR^7C(O)R^7$, $NR^7C(S)R^7$, $NR^7C(O)NR^7R^7$, $NR^7C(S)NR^7R^7$, $NR^7(COOR^7)$, $OC(O)NR^7R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(S)R^8$, $NR^7C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(S)NR^7R^8$, $NR^7(COOR^8)$, $OC(O)NR^7R^8$, $S(O)_2R^7$, $S(O)_2NR^7R^7$, $NR^7S(O)_2NR^7R^7$, $NR^7S(O)_2R^7$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^7R^8$, $NR^7S(O)_2NR^7R^8$ o $NR^7S(O)_2R^8$, o X es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^9 , o

X es un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, en el que dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con uno o más sustituyentes de R^5 , R^8 o R^9 ;

Cada uno de R^2 y R^3 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN, OR^7 , SR^7 , NR^7R^7 , NR^7R^8 , $C(O)R^7$, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} o cicloalquilo C_{3-10} , comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} y cicloalqueno C_{4-10} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^8 o R^9 ;

R^4 es un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, en el que dicho sistema de anillos está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes de R^{10} , R^{11} , R^{16} , $NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, OR^{10} , SR^{10} , OR^{11} , SR^{11} , $C(O)R^{10}$, $C(S)R^{10}$, $C(NCN)R^{10}$, $C(O)R^{11}$, $C(S)R^{11}$, $C(NCN)R^{11}$, $C(O)C(O)R^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)SR^{10}$, $C(O)C(O)R^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $COOR^{11}$, $C(O)SR^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(S)NR^{10}R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(S)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(S)R^{10}$, $NR^{10}C(S)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}(COOR^{10})$, $NR^{10}(COOR^{11})$, $NR^{10}C(O)C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)C(O)NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2R^{11}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ o $NR^{10}S(O)_2R^{11}$;

cada uno de R^5 y R^6 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN, OR^7 , NR^7R^7 o alquilo C_{1-10} , el alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^8 o R^9 ;

R^7 es H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} o cicloalqueno C_{4-10} , comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} y cicloalqueno C_{4-10} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de NR^8R^9 , NR^9R^9 , OR^8 , SR^8 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $COOR^8$, $C(O)R^9$, $OC(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)R^8$, $NR^9C(O)R^9$, $NR^9C(O)NR^8R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $NR^9(COOR^8)$, $NR^9(COOR^9)$, $OC(O)NR^8R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^8R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^9$, R^8 o R^9 ;

R^8 es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y en el que cada anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 , oxo, NR^9R^9 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^9$, o un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ;

alternativamente, R^7 y R^8 tomados juntos forman un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 7-10 miembros, saturado o parcial o completamente insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

R^9 es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , acetilo, oxo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y cada anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo;

R^{10} es H, halo, haloalquilo, CN, NO_2 , alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} o cicloalqueno C_{4-10} , comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} y cicloalqueno C_{4-10} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con uno o más

ES 2 377 821 T3

sustituyentes de R^{11} , R^{12} o R^{16} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{12}R^{12}$, OR^{11} , SR^{11} , OR^{12} , SR^{12} $C(O)R^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $COOR^{11}$, $C(O)R^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $COOR^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{11}$, $C(O)NR^{12}R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $NR^{12}(COOR^{11})$, $NR^{12}(COOR^{12})$, $OC(O)NR^{11}R^{12}$, $OC(O)NR^{12}R^{12}$, $S(O)_2R^{11}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{11}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{11}$ o $NR^{12}S(O)_2R^{12}$;

5 R^{11} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y en el que cada anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{12} , R^{13} , R^{14} o R^{16} ;

10 alternativamente, R^{10} y R^{11} tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{12} , R^{13} , R^{14} o R^{16} ;

15 R^{12} es H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} o tioalquilo C_{1-10} , cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} ;

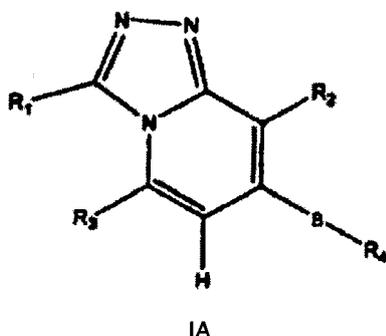
20 R^{13} es $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, OR^{14} , SR^{14} , OR^{15} , SR^{15} , $C(O)R^{14}$, $OC(O)R^{14}$, $COOR^{14}$, $C(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{14}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{14}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{14})$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $OC(O)NR^{14}R^{15}$, $OC(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{14}S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{14}S(O)_2R^{14}$ o $NR^{15}S(O)_2R^{15}$;

25 R^{14} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y en el que cada anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{15} o R^{16} ;

30 R^{15} es H o alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} o tioalcoxilo C_{1-10} , cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{16} ; y

35 R^{16} es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, oxo, acetilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo o sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, bencilo o fenilo.

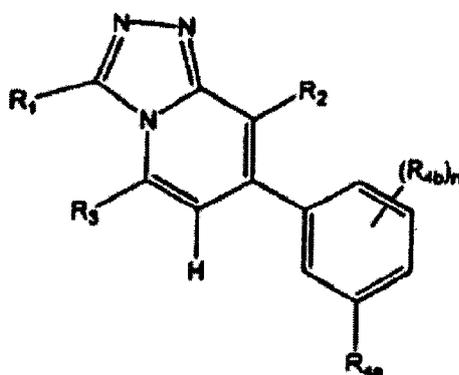
45 En otra realización de la invención, se definen los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos mediante la fórmula general IA:



60 en la que B, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son tal como se definieron en la realización anterior.

ES 2 377 821 T3

En otra realización, se definen generalmente los compuestos proporcionados en este documento, o estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales, derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mediante la fórmula II



II

en la que

R^1 es $-(CR^7R^7)_nX$ o $-(CR^7R^8)_nX$, en los que n es 0, 1 ó 2 y X es NR^7R^7 , NR^7R^8 , OR^7 , SR^7 , OR^8 , SR^8 , $C(O)R^7$, $OC(O)R^7$, $COOR^7$, $C(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $COOR^8$, $C(O)NR^7R^7$, $C(S)NR^7R^7$, $NR^7C(O)R^7$, $NR^7C(S)R^7$, $NR^7C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(S)NR^7R^8$, $NR^7(COOR^7)$, $OC(O)NR^7R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(S)R^8$, $NR^7C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(S)NR^7R^8$, $NR^7(COOR^8)$, $OC(O)NR^7R^8$, $S(O)_2R^7$, $S(O)_2NR^7R^7$, $NR^7S(O)_2NR^7R^7$, $NR^7S(O)_2R^7$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^7R^8$, $NR^7S(O)_2NR^7R^8$ o $NR^7S(O)_2R^8$, o X es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^9 , o X es un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, en el que dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con uno o más sustituyentes de R^5 , R^8 o R^9 ;

R^2 es H, halo, haloalquilo, NO_2 , OR^7 , NR^7R^7 o alquilo C_{1-10} ;

R^3 es H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN, OR^7 , NR^7R^7 o alquilo C_{1-10} ;

R^{4a} es $NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ o $NR^{10}S(O)_2R^{11}$;

cada uno de R^{4b} , independientemente, es halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} o cicloalquilo C_{3-10} ;

R^7 es H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} o cicloalqueno C_{4-10} comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} y cicloalqueno C_{4-10} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de NR^8R^9 , NR^9R^9 , OR^8 , SR^8 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $COOR^8$, $C(O)R^9$, $OC(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)R^8$, $NR^9C(O)R^9$, $NR^9C(O)NR^8R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $NR^9(COOR^8)$, $NR^9(COOR^9)$, $OC(O)NR^8R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^8R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^9$, R^8 o R^9 ;

R^8 es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y en el que cada anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 , oxo, NR^9R^9 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^9$, o un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ;

alternativamente, R^7 y R^8 tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 7-10 miembros, saturado o parcial o completamente insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 .

R^9 es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , acetilo, oxo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema

ES 2 377 821 T3

de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y cada anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo;

R¹⁰ es H, halo, haloalquilo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalqueno C₄₋₁₀, comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y cicloalqueno C₄₋₁₀ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R¹¹, R¹² o R¹⁶, NR¹¹R¹², NR¹²R¹², OR¹¹, OR¹², SR¹², C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, COOR¹¹, C(O)R¹², OC(O)R¹², COOR¹², C(O)NR¹¹R¹², NR¹²C(O)R¹¹, C(O)NR¹²R¹², NR¹²C(O)R¹², NR¹²C(O)NR¹¹R¹², NR¹²C(O)NR¹²R¹², NR¹²(COOR¹¹), NR¹²(COOR¹²), OC(O)NR¹¹R¹², OC(O)NR¹²R¹², S(O)₂R¹¹, S(O)₂R¹², S(O)₂NR¹¹R¹², S(O)₂NR¹²R¹², NR¹²S(O)₂NR¹¹R¹², NR¹²S(O)₂NR¹²R¹², NR¹²S(O)₂R¹¹, NR¹²S(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹¹ o NR¹²S(O)₂R¹²;

R¹¹ es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y en el que cada anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R¹², R¹³, R¹⁴ o R¹⁶;

alternativamente, R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos forman un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R¹², R¹³, R¹⁴ o R¹⁶;

R¹² es H, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀ o tioalquilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;

R¹³ es NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁵R¹⁵, OR¹⁴, SR¹⁴, OR¹⁵, SR¹⁵, C(O)R¹⁴, OC(O)R¹⁴, COOR¹⁴, C(O)R¹⁵, OC(O)R¹⁵, COOR¹⁵, C(O)NR¹⁴R¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁴C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁴C(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁵(COOR¹⁴), NR¹⁵(COOR¹⁵), OC(O)NR¹⁴R¹⁵, OC(O)NR¹⁵R¹⁵, S(O)₂R¹⁴, S(O)₂R¹⁵, S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, S(O)₂NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁴S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁵S(O)₂NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ o NR¹⁵S(O)₂R¹⁵;

R¹⁴ es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y en el que cada anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R¹⁵ o R¹⁶;

R¹⁵ es H o alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀ o tioalcoxilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R¹⁶;

R¹⁶ es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, oxo, acetilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo o sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, bencilo o fenilo; y

n es 1, 2 ó 3.

En otra realización, los compuestos de fórmula II incluyen compuestos en los que R¹ es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹, o R¹ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofenilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido tal como se define en la reivindicación 9;

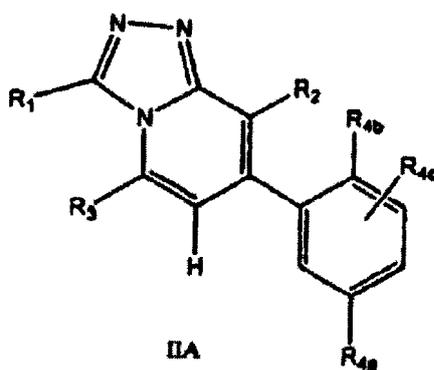
cada uno de R² y R³, independientemente, es H o alquilo C₁₋₁₀;

ES 2 377 821 T3

R^{4a} es $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ o $NR^{10}S(O)_2R^{11}$;

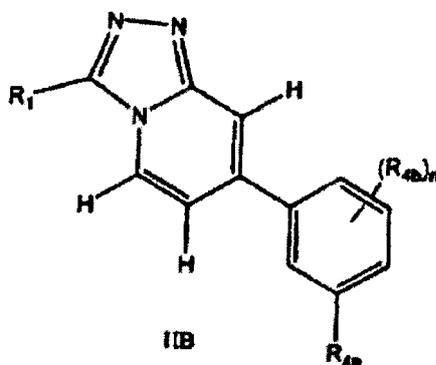
5 cada R^{4b} , independientemente, es halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-10} o alcoxilo C_{1-10} y n es 1 ó 2, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 En otra realización, la invención proporciona compuestos generalmente definidos por la fórmula IIA



25 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^{4a} son tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{4b} es halo, haloalquilo o alquilo C_{1-6} y R^{4c} es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 o alquilo C_{1-10} .

30 En otra realización, la invención proporciona compuestos generalmente definidos por la fórmula IIB



45 en la que R^1 y R^{4a} son tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, cada R^{4b} , independientemente, es halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-10} o alcoxilo C_{1-10} y n es 1 ó 2.

50 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que A es CR^5 o N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

55 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que A es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

60 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que A es CH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que B es un enlace directo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

65 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que B es $-(CR^5R^6)_m-$, en el que m es 0, 1 ó 2, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

ES 2 377 821 T3

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que B es -C(=O)-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que B es -N(R⁶)-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que B es -O-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que B es -S(=O)_m-, en el que m es 0, 1 ó 2, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen compuestos en los que R¹ es -C(R⁷R⁷)_nX o -C(R⁷R⁸)_nX, en los que n es 0, 1 ó 2 y X es NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁷; SR⁷, OR⁸; SR⁸, C(O)R⁷, OC(O)R⁷, COOR⁷, C(O)R⁸, OC(O)R⁸, COOR⁸, C(O)NR⁷R⁷, C(S)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(S)R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(S)NR⁷R⁷, NR⁷(COOR⁷), OC(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, C(S)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(S)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(S)NR⁷R⁸, NR⁷(COOR⁸), OC(O)NR⁷R⁸, S(O)₂R⁷, S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂R⁷, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁸ o X es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen compuestos en los que R¹ es -C(R⁷R⁷)_nX o -C(R⁷R⁸)_nX, en los que n es 0, 1 ó 2 y X es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹, o X es un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, en el que dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con uno o más sustituyentes de R⁵, R⁸ o R⁹, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen compuestos en los que R¹ es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁷, SR⁷, OR⁸, SR⁸, C(O)R⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁷R⁷, C(S)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(S)R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(S)NR⁷R⁷, NR⁷(COOR⁷), C(O)NR⁷R⁸, C(S)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(S)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(S)NR⁷R⁸, NR⁷(COOR⁸), S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂R⁷, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸ o un sistema de anillos seleccionados de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo como R¹, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, en el que dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R⁷, R⁸, R⁹, oxo, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁷, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁸, SR⁸, C(O)R⁸, COOR⁸, OC(O)R⁷, COOR⁸, OC(O)R⁸, C(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, S(O)₂NR⁷R⁷, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷, o NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸.

En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen compuestos en los que R¹ es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹, OR⁷, SR⁷, OR⁸, SR⁸, C(O)R⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, NR⁷(COOR⁷), C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, NR⁷(COOR⁸), S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂R⁷, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁸ o un sistema de anillos seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, en el que dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R⁷, R⁸, R⁹, oxo, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁷, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁸, SR⁸, C(O)R⁸, COOR⁸, OC(O)R⁷, COOR⁸, OC(O)R⁸, C(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, S(O)₂NR⁷R⁷, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷ o NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen compuestos en los que R² es H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, OR⁷, SR⁷, NR⁷R⁸, C(O)R⁷, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalqueno C₄₋₁₀, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen compuestos en los que R² es H, halo, haloalquilo, NO₂, OR⁷, SR⁷, NR⁷R⁸, C(O)R⁷, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalqueno C₄₋₁₀, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen compuestos en los que R² es H, halo, haloalquilo, NO₂, OR⁷, SR⁷, NR⁷R⁸, C(O)R⁷ o alquilo C₁₋₁₀, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

ES 2 377 821 T3

En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen compuestos en los que R² es H o alquilo C₁₋₁₀, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

5 En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen compuestos en los que R² es H, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen compuestos en los que R³ es H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, OR⁷, SR⁷, NR⁷R⁸, C(O)R⁷, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalqueno C₄₋₁₀, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen compuestos en los que R³ es H o alquilo C₁₋₁₀, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

15 En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen compuestos en los que R³ es H, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen compuestos en los que R⁴ incluye uno o más sustituyentes de R¹⁰, R¹¹, R¹⁶, NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, OR¹⁰, SR¹⁰, OR¹¹, SR¹¹, C(O)R¹⁰, C(S)R¹⁰, C(NCN)R¹⁰, C(O)R¹¹, C(S)R¹¹, C(NCN)R¹¹, C(O)C(O)R¹⁰, OC(O)R¹⁰, COOR¹⁰, C(O)SR¹⁰, C(O)C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, COOR¹¹, C(O)SR¹¹, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(S)NR¹⁰R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, C(S)NR¹⁰R¹¹, OC(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(S)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(S)R¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(S)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(S)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰(COOR¹⁰), NR¹⁰(COOR¹¹), NR¹⁰C(O)C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)C(O)NR¹⁰R¹¹, S(O)₂R¹⁰, S(O)₂R¹¹, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹¹ o NR¹⁰S(O)₂R¹¹, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

25 En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen compuestos en los que R⁴ incluye al menos un sustituyente de NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, S(O)₂R¹⁰, S(O)₂R¹¹, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(S)NR¹⁰R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, C(S)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(S)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(S)R¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(S)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(S)NR¹⁰R¹¹, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹¹ o NR¹⁰S(O)₂R¹¹, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

30 En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen dos sustituyentes en R⁴, un primer sustituyente de NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, S(O)₂R¹⁰, S(O)₂R¹¹, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(S)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(S)R¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(S)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(S)NR¹⁰R¹¹, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹¹ o NR¹⁰S(O)₂R¹¹ y un segundo sustituyente de R¹⁶, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen compuestos en los que R⁴ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo, cada uno de los cuales tiene un sustituyente de NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, C(O)R¹⁰, OC(O)R¹⁰, COOR¹⁰, C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, COOR¹¹, C(O)SR¹⁰, C(O)SR¹¹, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(S)NR¹⁰R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, C(S)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(S)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(S)R¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(S)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(S)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰(COOR¹⁰), NR¹⁰(COOR¹¹), OC(O)NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂R¹¹, S(O)NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹¹ o NR¹⁰S(O)₂R¹¹, y 1-3 sustituyentes opcionales de R¹⁰, R¹¹, R¹⁶, NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, OR¹⁰, SR¹⁰, OR¹¹, SR¹¹, C(O)R¹⁰, C(S)R¹⁰, C(NCN)R¹⁰, C(O)R¹¹, C(S)R¹¹, C(NCN)R¹¹, C(O)C(O)R¹⁰, OC(O)R¹⁰, COOR¹⁰, C(O)SR¹⁰, C(O)C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, COOR¹¹, C(O)SR¹¹, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(S)NR¹⁰R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, C(S)NR¹⁰R¹¹, OC(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(S)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(S)R¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(S)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(S)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰(COOR¹⁰), NR¹⁰(COOR¹¹), NR¹⁰C(O)C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)C(O)NR¹⁰R¹¹, S(O)₂R¹⁰, S(O)₂R¹¹, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹¹ o NR¹⁰S(O)₂R¹¹, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I o II incluyen un sustituyente de NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(S)NR¹⁰R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, C(S)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(S)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(S)R¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(S)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(S)NR¹⁰R¹¹, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹¹ o NR¹⁰S(O)₂R¹¹ y 0-3 sustituyentes de R¹⁶, en R⁴, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

60 Los compuestos de la invención contienen al menos un sustituyente distinto de hidrógeno, tal como se indica en las realizaciones a modo de ejemplo anteriores, en R⁴. La invención no incluye aquellos compuestos en los que R⁴ no tiene sustituyentes unidos al mismo, distinto de la unión a B o directamente al núcleo de piridina de las fórmulas I y II.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁷, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalqueno C₄₋₁₀ como R⁵, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

ES 2 377 821 T3

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H o alquilo C₁₋₁₀ como R⁵, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I, en los que B es un enlace directo;

R¹ es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁷, OR⁸, C(O)R⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂R⁷, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁸ o R¹ es un sistema de anillos seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, en el que dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R⁷, R⁸, R⁹, oxo, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁷, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁸, SR⁸, C(O)R⁸, COOR⁷, OC(O)R⁷, COOR⁸, OC(O)R⁸, C(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, S(O)₂NR⁷R⁷, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷ o NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸;

cada uno de R² y R³, independientemente, es H o alquilo C₁₋₁₀;

R⁴ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo, dicho R⁴ sustituido con un sustituyente de NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹¹ y 0-3 sustituyentes de R¹⁶;

R⁷ es H, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀, comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₁₀ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de NR⁸R⁹, NR⁹R⁹, OR⁸, SR⁸, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁸, OC(O)R⁸, COOR⁸, C(O)R⁹, OC(O)R⁹, COOR⁹, C(O)NR⁸R⁹, C(O)NR⁹R⁹, NR⁹C(O)R⁸, NR⁹C(O)R⁹, NR⁹C(O)NR⁸R⁹, NR⁹C(O)NR⁹R⁹, NR⁹(COOR⁸), NR⁹(COOR⁹), OC(O)NR⁸R⁹, OC(O)NR⁹R⁹, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁸R⁹, S(O)₂R⁹, S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁹, R⁸ o R⁹;

R⁸ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R⁹, oxo, NR⁹R⁹, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁹, COOR⁹, C(O)NR⁹R⁹, NR⁹C(O)R⁹, NR⁹C(O)NR⁹R⁹, OC(O)NR⁹R⁹, S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂R⁹, o un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado de un insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R⁹;

alternativamente, R⁷ y R⁸ tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 7-10 miembros, saturado o parcial o completamente insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R⁹;

R⁹ es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y el anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo;

R¹⁰ es H, halo, haloalquilo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀, comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, y cicloalquilo C₃₋₁₀ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R¹¹, R¹² o R¹⁶, NR¹¹R¹², NR¹²R¹², OR¹¹, SR¹¹, OR¹², SR¹², C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, COOR¹¹, C(O)R¹², OC(O)R¹², COOR¹², C(O)NR¹¹R¹², NR¹²C(O)R¹¹, C(O)NR¹²R¹², NR¹²C(O)R¹², NR¹²C(O)NR¹¹R¹², NR¹²C(O)NR¹²R¹², NR¹²(COOR¹¹), NR¹²(COOR¹²), OC(O)NR¹¹R¹², OC(O)NR¹²R¹², S(O)₂R¹¹, S(O)₂R¹², S(O)₂NR¹¹R¹², S(O)₂NR¹²R¹², NR¹²S(O)₂NR¹¹R¹², NR¹²S(O)₂NR¹²R¹², NR¹²S(O)₂R¹¹, NR¹²S(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹¹ o NR¹²S(O)₂R¹²;

ES 2 377 821 T3

R¹¹ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹², R¹³, R¹⁴ o R¹⁶;

alternativamente, R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos forman un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹², R¹³, R¹⁴ o R¹⁶;

R¹² es H, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀ o tioalquilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;

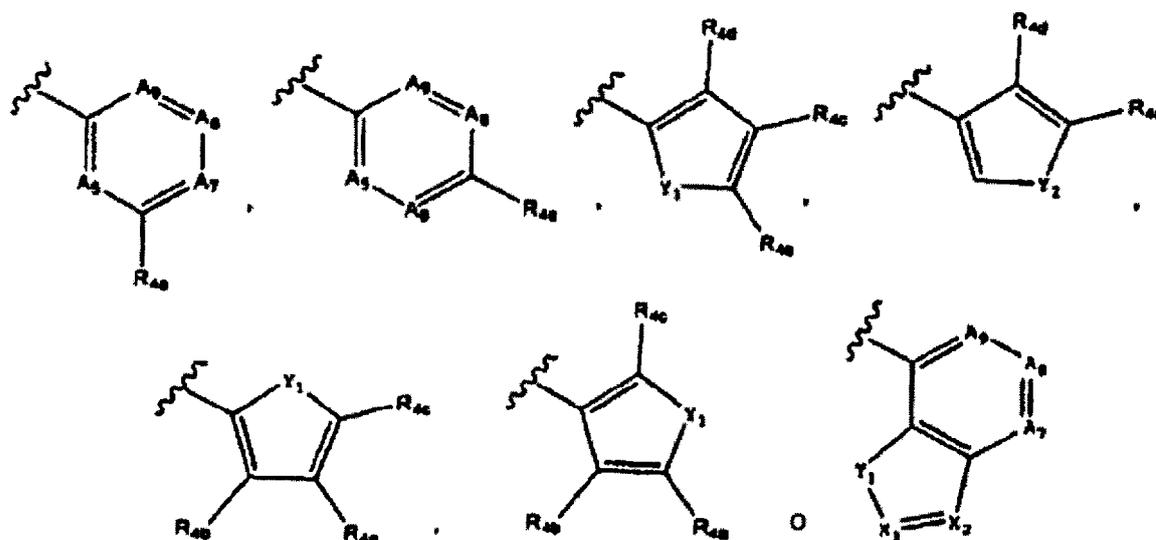
R¹³ es NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁵R¹⁵, OR¹⁴, SR¹⁴, OR¹⁵, SR¹⁵, C(O)R¹⁴, OC(O)R¹⁴, COOR¹⁴, C(O)R¹⁵, OC(O)R¹⁵, COOR¹⁵, C(O)NR¹⁴R¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁴C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁴C(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁵(COOR¹⁴), NR¹⁵(COOR¹⁵), OC(O)NR¹⁴R¹⁵, OC(O)NR¹⁵R¹⁵, S(O)₂R¹⁴, S(O)₂R¹⁵, S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, S(O)₂NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁴S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁵S(O)₂NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ o NR¹⁵S(O)₂R¹⁵;

R¹⁴ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹⁵ o R¹⁶;

R¹⁵ es H o alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀ o tioalcoxilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹⁶; y

R¹⁶ es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, oxo, acetilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, bencilo o fenilo.

En otra realización, los compuestos de fórmulas I o II incluyen compuestos en los que R⁴ es



en las que

cada uno de A⁵, A⁶ y A⁷ es, independientemente, CR^{4b} o N;

ES 2 377 821 T3

A⁸ es CR^{4c} o N; y

A⁹ es CR^{4d} o N;

5 X¹ es, independientemente, CR^{4b} o N;

X² es CR^{4a};

Y¹ es NH, O o S;

10

Y² es NR^{4a};

15

R^{4a} es NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰ o NR¹⁰S(O)₂R¹¹;

R^{4b} es H, halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀;

20

R^{4c} es H, halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀;

R^{4d} es H, halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀; y

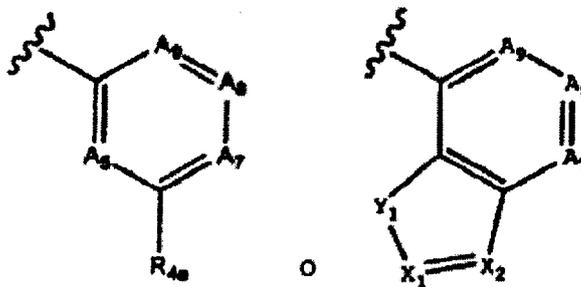
25

alternativamente, R^{4c} y R^{4d} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillos aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y el sistema de anillos opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

30

En otra realización, los compuestos de fórmulas I o II incluyen compuestos en los que R⁴ es

35



40

45

en las que

50

cada uno de A⁵ y A⁷ es, independientemente, CR^{4b} o N;

A⁸ es CR^{4c} o N; y

55

A⁹ es CR^{4d} o N;

X¹ es, independientemente, CR^{4b} o N;

X² es CR^{4a};

60

Y¹ es NH, O o S;

R^{4a} es NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰ o NR¹⁰S(O)₂R¹¹;

65

R^{4b} es H, halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀;

ES 2 377 821 T3

R^{4c} es H, halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀;

5 R^{4d} es H, halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀; y

alternativamente, R^{4c} y R^{4d} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillos aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y el sistema de anillos opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

Aún en otra realización, los compuestos de fórmulas I y II incluyen los ejemplos descritos a continuación en el presente documento.

Definiciones

Las siguientes definiciones deben ayudar en el entendimiento de la invención descrita en el presente documento.

20 La expresión “que comprende” pretende ser de extremos abiertos, incluyendo el/los componente(s) indicados, pero sin excluir otros elementos.

La expresión “alquilo C_{α-β}”, cuando se usa o bien sola o bien dentro de otros términos tales como “haloalquilo” y “alquilamino”, abarca radicales lineales o ramificados que tienen número de α a β de átomos de carbono (tal como C₁-C₁₀). Ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares. El término “alquilenilo” abarca radicales alquilo divalente en puente tales como metilenilo y etilenilo.

El término “alqueno”, cuando usado solo o en combinación, abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en un resto que tiene entre dos y diez átomos de carbono. Ejemplos de radicales alqueno incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. El término “alqueno” y la expresión “alqueno inferior”, abarca radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente, orientaciones “E” y “Z”, tal como se aprecia por los expertos habituales en la técnica.

35 El término “alquino”, cuando se usa solo o en combinación, indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a diez átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo (propargilo), butinilo y similares.

El término “alcoxi” o “alcoxilo”, cuando usado solo o en combinación, abarca radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados teniendo cada uno partes alquilo de uno o más átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluye metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Los radicales alcoxilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de halógeno, tales como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales “haloalcoxilo”. Ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

El término “arilo”, cuando usado solo o en combinación, significa un resto aromático carbocíclico que contiene uno, dos o incluso tres anillos en los que tales anillos pueden estar unidos juntos de manera condensada. Cada anillo de un sistema de anillos “arilo” no necesita ser aromático, y el/los anillo(s) condensado(s) al anillo aromático puede(n) estar parcial o completamente insaturado(s) e incluir uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Por tanto, el término “arilo” abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, dihidrobenzafuranilo, antraceno, indanilo, benzodioxazinilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, el grupo “arilo” puede estar sustituido, tal como con 1 a 5 sustituyentes incluyendo alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo y alquilamino inferior y similares. Fenilo sustituido con -O-CH₂-O- o -O-CH₂-CH₂-O- forma un sustituyente de arilbenzodioxilo.

El término “carbocíclico”, también denominado en el presente documento “cicloalquilo”, cuando se usa solo o en combinación, significa un resto de anillo parcial o completamente saturado que contiene un (“monocíclico”), dos (“bicíclico”) o incluso tres (“tricíclico”) anillos en el que tales anillos pueden estar unidos juntos de manera condensada y formados a partir de átomos de carbono. Ejemplos de radicales carbocíclicos saturados incluyen grupos monocíclicos de 3 a 6 miembros saturados tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclohexano y grupos monocíclicos parcialmente saturados tales como ciclopenteno, ciclohexeno o ciclohexadieno. Los grupos parcialmente saturados también están abarcados en el término “cicloalqueno” tal como se define a continuación.

El término “anillo” y la expresión “sistema de anillos” se refieren a un anillo que comprende el número de átomos delineado, siendo los átomos carbono o, cuando se indica, un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Cuando el número de átomos no está definido, tal como un “sistema de anillos monocíclico” o un “sistema de anillos bicíclico”, los números de átomos son 3-8 para un anillo monocíclico y 6-12 para un bicíclico. El propio anillo, así como cualquier sustituyente en el mismo, puede unirse a cualquier átomo que permite que un compuesto estable

ES 2 377 821 T3

se forme. El término anillo “no aromático” o sistema de anillos se refiere al hecho de que al menos uno, pero no necesariamente todos, los anillos en un sistema de anillos bicíclico o tricíclico es no aromático.

Las expresiones “parcial o completamente saturado o insaturado” y “saturado o parcialmente saturado o completamente insaturado” con respecto a cada anillo individual, se refiere al anillo o bien como completamente aromático (completamente insaturado), parcialmente aromático (o parcialmente saturado) o completamente saturado (sin contener dobles o triples enlaces, sin los mismos). Si no se especifica como tal, entonces se contempla que cada anillo (monocíclico) en un sistema de anillos (si es bicíclico o tricíclico) puede ser o bien completamente aromático, parcialmente aromático o completamente saturado, y opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes.

El término “cicloalqueno”, cuando se usa solo o en combinación, significa un cicloalquilo parcial o completamente saturado que contiene uno, dos o incluso tres anillos en una estructura que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en la estructura. Ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen anillos C₃-C₆, tales como compuestos incluyendo, sin limitación, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno y ciclohexeno. El término también incluye grupos carbocíclicos que tiene dos o más dobles enlaces carbono-carbono tales como compuestos “cicloalquidienilo”. Ejemplos de grupos cicloalquidienilo incluyen, sin limitación, ciclopentadieno y cicloheptadieno.

El término “halo”, cuando se usa solo o en combinación, significa halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “haloalquilo”, cuando se usa solo o en combinación, abarca radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono del alquilo están sustituidos con halo tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, este término incluye radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo tales como un perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener o bien un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor en el radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes radicales de halo. Ejemplos de radicales de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. “Perfluoroalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno sustituidos con átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

El término “heteroarilo”, tal como se usa en el presente documento, o bien solo o en combinación, significa un resto de anillo completamente insaturado (aromático) formado a partir de átomos de carbono y que tienen uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El resto de anillo o sistema de anillos pueden contener un anillo (“monocíclico”), dos (“bicíclico”) o incluso tres (“tricíclico”) en el que tales anillos están unidos juntos de manera condensada. Cada anillo de un sistema de anillos “heteroarilo” no necesita ser aromático, y el/los anillo(s) condensados con el mismo (con el anillo heteroaromático) puede estar parcial o completamente saturado y opcionalmente incluir uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término “heteroarilo” no incluye anillos que tienen miembros de anillo de -O-O-, -O-S- o -S-S-.

Los ejemplos de radicales de heteroarilo, incluyen grupos heteromonocíclicos de 5 a 6 miembros insaturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, incluyendo por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2,1-1,2,3-triazolilo] y tetrazol; grupos heterobicíclicos de 7 a 10 miembros insaturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, incluyendo por ejemplo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, azaquinazolinilo y similares; grupos heteromonocíclicos de 5 a 6 miembros insaturados que contienen un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, benzofurilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzotienilo, etc.; grupos heteromonocíclicos de 5 a 6 miembros insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

El término “heteroarilo” también abarca radicales bicíclicos en los que los radicales de heteroarilo de 5 ó 6 miembros están fusionados/condensados con radicales de arilo o grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupo heterocíclico condensado insaturado, saturado y parcialmente insaturado que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno o azufre [por ejemplo benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo]. Ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen radicales no condensados o condensados de cinco a diez miembros.

El término “heterocíclico”, cuando se usa solo o en combinación, significa un resto de anillo parcial o completamente saturado que contiene uno, dos o incluso tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos juntos de manera condensada, formados a partir de átomos de carbono e incluyendo uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S. Ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen

ES 2 377 821 T3

de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Ejemplos de radicales de heterociclilo parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiraniilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

Los ejemplos de heterociclilo saturado y parcialmente saturado incluyen, sin limitación, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxaniilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromaniilo, cromaniilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxaniilo, 2,3-dihidro-1H-1*λ*'-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiraniilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo y similares.

El término “alquilamino” incluye “N-alquilamino” en el que los radicales amino están sustituidos independientemente con un radical alquilo. Los radicales alquilamino preferidos son radicales “alquilamino inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferido son radicales de alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales de alquilamino inferior incluyen N-metilamino, y N-etilamino, N-propilamino, N-isopropilamino y similares.

El término “dialquilamino” incluye “N,N-dialquilamino” en el que los radicales amino están sustituidos independientemente con dos radicales alquilo. Los radicales de alquilamino preferidos son radicales de “alquilamino inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso se prefieren más radicales de alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales de alquilamino inferior incluyen N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y similares.

Los términos “alquiltio” y “tioalcoxilo” abarcan radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unidos a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de “alquiltio” es metiltio, (CH₃S-).

La expresión “fórmula I” incluye cualquier subfórmula, tales como fórmula IA y II. De manera similar, la expresión “fórmula II” incluye cualquier subfórmula, tales como fórmulas IIA y IIB.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” cuando se usa con referencia a un compuesto de fórmulas I o II pretende referirse a una forma del compuesto que es segura para la administración a un sujeto. Por ejemplo, una base libre, una forma de sal, un solvato, un hidrato, un profármaco o forma de derivado de un compuesto de fórmula I o de fórmula II, que se ha aprobado para su uso en mamíferos, mediante ingestión vía oral o cualquier otra vía de administración, por una autoridad gubernamental o agencia reguladora, tal como Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, es farmacéuticamente aceptable.

Incluido en los compuestos de fórmulas I y II son las formas de sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de base libre. La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” abarca sales, comúnmente usadas para formar sales de metal alcalino y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres, que se han aprobado por una agencia reguladora. Tal como se aprecia por los de expertos habituales en la técnica, las sales pueden formarse a partir de asociaciones iónicas, interacciones carga-carga, enlace covalente, complejación, coordinación, etc. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable.

Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I y II pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, nítrico, carbónico, sulfónico, sulfúrico y fosfórico. Ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de clases alifática, cicloalifática, aromática, arilalifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos, ejemplos que incluyen, sin limitación, ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxi-etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclo-pentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tiocianico, undecanoico, esteárico, algénico, β-hidroxi-butírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmulas I y II incluyen sales metálicas, tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas incluyendo, sin limitación, aminas primaria, secundaria y terciaria, aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etilpiperidina, histidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etilmorfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, disopropiletilamina y trimetilamina. Todas de estas sales pueden prepararse mediante medios convencionales a partir del correspondiente compuesto de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiados con el compuesto de fórmulas I o II.

Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con tales agentes como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como

ES 2 377 821 T3

sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bencilo y bromuros de fenetilo, y otros. Los productos dispersables o solubles en aceite o agua se obtienen de ese modo.

5 Ejemplos adicionales de tales sales pueden encontrarse en Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66, 1 (1977). Pueden usarse métodos convencionales para formar las sales. Por ejemplo, puede prepararse una sal de fosfato de un compuesto de la invención combinando la base libre del compuesto deseado en un disolvente deseado, o combinación de disolventes, con ácido fosfórico en una cantidad estequiométrica deseada, a una temperatura deseada, normalmente con calentamiento (dependiendo del punto de ebullición del disolvente). La sal puede precipitarse tras el enfriamiento (lento o
10 rápido) y puede cristalizarse (es decir, si es cristalino en la naturaleza), tal como se aprecia por los expertos habituales en la técnica. Además, las formas de hemi-, mono-, di-, tri- y poli-sal de los compuestos de la presente invención también se contemplan en el presente documento. De manera similar, las formas hemi, mono, di, tri y polihidratadas de los compuestos, sales y derivados de los mismos, también se contemplan en el presente documento.

15 El término “derivado” se interpreta ampliamente en el presente documento, y se pretende abarcar cualquier sal de un compuesto de esta invención, cualquier éster de un compuesto de esta invención, o cualquier otro compuesto, que tras la administración a un paciente pueda proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, o un metabolito o residuo del mismo, caracterizado por la capacidad de modular una enzima cinasa.

20 La expresión “derivado farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en el presente documento, indica un derivado, que es farmacéuticamente aceptable.

El término “profármaco”, tal como se usa en el presente documento, indica un compuesto que tras la administración a un sujeto o paciente pueda proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención. Ejemplos de
25 profármacos incluirían compuestos esterificados o hidroxilados en los que los grupos éster o hidroxilo escindirían *in vivo*, tal como en el intestino, para producir un compuesto según la fórmula I. Un “profármaco farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en el presente documento, indica un profármaco, que es farmacéuticamente aceptable. Modificaciones farmacéuticamente aceptables en los compuestos de fórmula I se aprecian fácilmente por los expertos habituales en la técnica.

30 El/los compuesto(s) de fórmula I o II pueden usarse para tratar un sujeto administrando el/los compuesto(s) como composición farmacéutica. Para este fin, el/los compuesto(s) pueden combinarse con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo portadores, diluyentes o adyuvantes, para formar una composición adecuada, que se describe en más detalles en el presente documento.

35 El término “excipiente”, tal como se usa en el presente documento, indica cualquier aditivo, portador, adyuvante farmacéuticamente aceptable, u otro componente adecuado, distinto del principio activo farmacéutico (API), que se incluye normalmente para fines de formulación y/o administración. Se definen a continuación en el presente documento “diluyente” y “adyuvante”.

40 Los términos “tratar”, “tratando,” “tratamiento” y “terapia” tal como se usa en el presente documento se refieren a terapia, incluyendo sin limitación, terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva. El tratamiento profiláctico generalmente constituye o bien prevenir totalmente el inicio de los trastornos o retrasar el inicio de un estadio pre-clínico evidente de trastornos en individuos.

45 La expresión “cantidad eficaz” pretende cuantificar la cantidad de cada agente, que logrará el objetivo de mejora en la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencia sobre el tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que evita efectos secundarios adversos normalmente asociados con terapias alternativas. La cantidad eficaz puede administrarse en una única forma farmacéutica o en múltiples formas farmacéuticas.

50 La expresión “grupos salientes” (también denominados “LG”) generalmente se refieren a grupos que pueden reemplazarse por un nucleófilo. Tales grupos salientes se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, haluros (por ejemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato), sulfuras (por ejemplo, SCH₃), N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol y similares. Los nucleófilos son especies que pueden atacar una molécula en el punto de unión del grupo saliente provocando el reemplazo del grupo saliente. Los nucleófilos se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos nucleófilos incluyen, pero no se limitan a, aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard, especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones) y similares.

Procedimientos sintéticos generales

60 Los compuestos de fórmulas I y II pueden sintetizarse según los procedimientos descritos en los siguientes esquemas 1-3, en los que los sustituyentes son tal como se definen por las fórmulas I y II, anteriormente, excepto cuando se indica adicionalmente. Los métodos sintéticos descritos a continuación son meramente a modo de ejemplo, y los compuestos de la invención también pueden sintetizarse mediante vías alternativas tal como se aprecia por los expertos habituales en la técnica.

ES 2 377 821 T3

La lista de abreviaturas a continuación tiene los siguientes significados:

	ACN, MeCN	- acetonitrilo
5	BSA	- albúmina sérica bovina
	BOP	- benzotriazol-1-il-oxihexafluorofosfato
	CDI	- carbonildiimidazol
10	Cs ₂ CO ₃	- carbonato de cesio
	CHCl ₃	- cloroformo
15	CH ₂ Cl ₂ , DCM	- diclorometano, cloruro de metileno
	DCC	- diciclohexilcarbodiimida
	DIC	- 1,3-diisopropilcarbodiimida
20	DIEA,(iPr) ₂ NEt	- diisopropiletilamina
	DME	- dimetoxietano
25	DMF	- dimetilformamida
	DMAP	- 4-dimetilaminopiridina
	DMSO	- dimetilsulfóxido
30	EDC	- 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	Et ₂ O	- dietil éter
35	EtOAc	- acetato de etilo
	G, gm	- gramo
	h, hr	- hora
40	H ₂	- gas hidrógeno
	H ₂ O	- agua
45	HATU	- hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HBr	- ácido bromhídrico
	HCl	- ácido clorhídrico
50	HOBt	- 1-hidroxibenzotriazol hidratado
	HOAc	- ácido acético
55	HPLC	- cromatografía de líquidos de alta resolución
	IPA, IpOH	- alcohol isopropílico
	K ₂ CO ₃	- carbonato de potasio
60	KI	- yoduro de potasio
	LG	- grupo saliente
65	MgSO ₄	- sulfato de magnesio
	EM	- espectro de masas

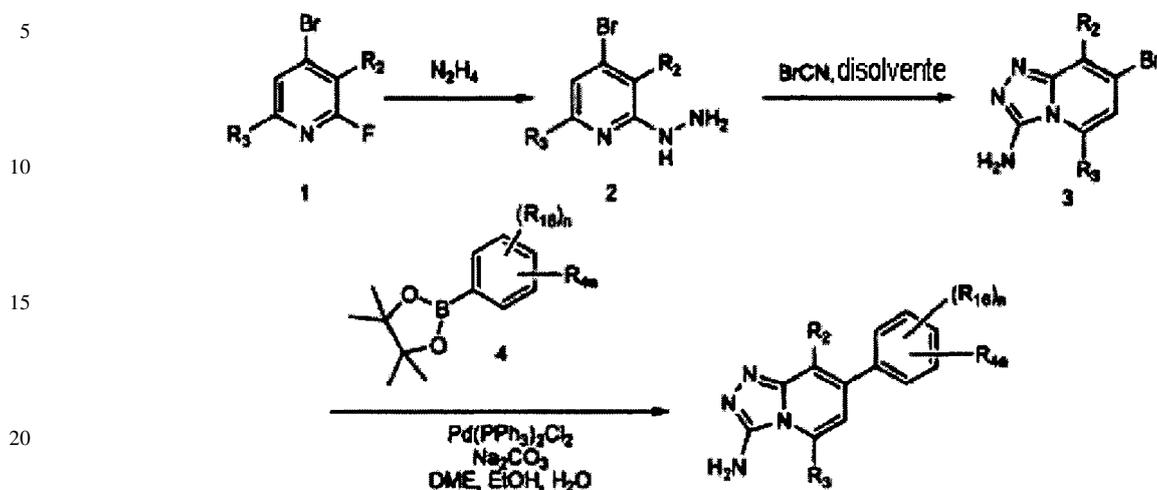
ES 2 377 821 T3

	MeOH	- metanol
	N ₂	- gas nitrógeno
5	NaCNBH ₃	- cianoborohidruro de sodio
	Na ₂ CO ₃	- carbonato de sodio
	NaHCO ₃	- bicarbonato de sodio
10	NaH	- hidruro de sodio
	NaOCH ₃	- metóxido de sodio
15	NaOH	- hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	- sulfato de sodio
	NBS	- N-bromosuccinimida
20	NH ₄ Cl	- cloruro de amonio
	NH ₄ OH	- hidróxido de amonio
25	NMP	- N-metilpirrolidinona
	P(<i>t</i> -bu) ₃	- tri(terc-butil)fosfina
	PBS	- solución salina tamponada con fosfato
30	Pd/C	- paladio sobre carbono
	Pd(PPh ₃) ₄	- tetrakis trifenilfosfina paladio(0)
35	Pd(dppf)Cl ₂	- (1,1-bisdifenilfosfinoferroceno) cloruro de paladio II
	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	- dicloruro de paladio di-cianofenilo
	Pd(OAc) ₂	- acetato de paladio
40	Pd ₂ (dba) ₃	- tris(dibencilidenacetona)dipaladio
	PyBop	- hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio
45	TA	- temperatura ambiente
	RBF	- matraz de fondo redondo
	TBTU	- tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N'-tetrametiluronio
50	TEA, Et ₃ N	- trietilamina
	TFA	- ácido trifluoroacético
55	THF	- tetrahidrofurano
	UV	- luz ultravioleta

60

65

Esquema 1



Puede prepararse triazolo-piridinas sustituidas con amino 5, (en las que A en la fórmula I es N; B es un enlace directo y R^4 tal como se muestra es un fenilo sustituido de manera deseada, R^{4a} y R^{16} son tal como se definen en el presente documento y n es 0-3) mediante el método generalmente descrito en el esquema 1. Tal como se muestra, puede tratarse una bromo-fluoro-piridina sustituida 1 con hidrazina en condiciones adecuadas durante un periodo de tiempo suficiente para formar el aducto bromo-hidrazino-piridina 2. Puede hacerse reaccionar el producto intermedio 2 con bromocianuro, en presencia de un disolvente adecuado, para formar el anillo de triazolo del aducto triazolo-piridina 3 resultante. Puede hacerse reaccionar el bromuro del producto intermedio de aminotriazolo-piridina 3 con un reactivo de ácido borónico deseado, tal como boronato 4, en una forma de tipo Suzuki en presencia de un catalizador de paladio adecuado y medios de reacción, para proporcionar compuestos 5 deseados. R^4 también se denomina en el presente documento en el esquema 2 a continuación y a lo largo de la memoria descriptiva como anillo "B".

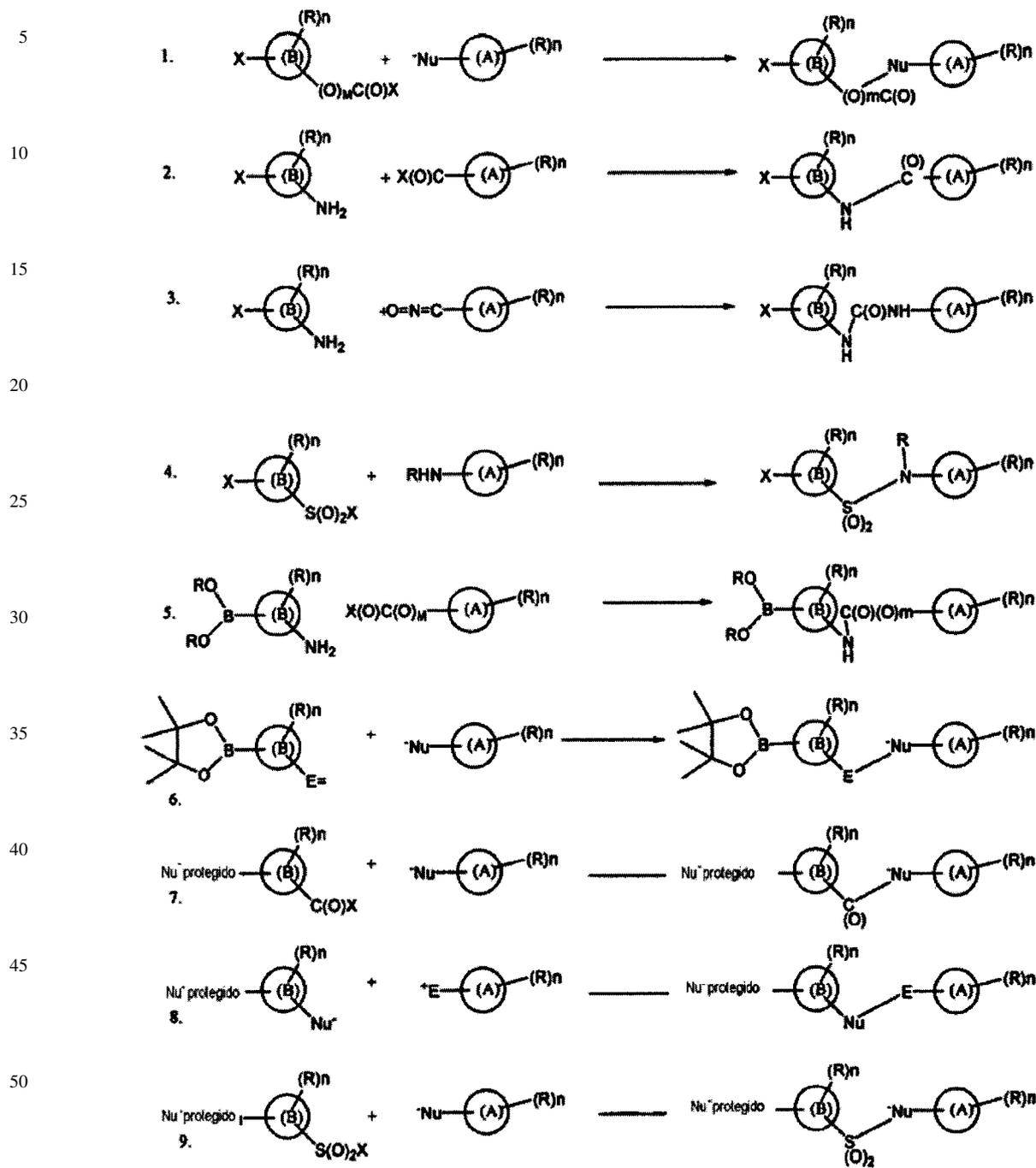
El método de Suzuki es una reacción que usa un reactivo de borano, tal como un producto intermedio de dióxaborolano 4 (también descrito en el esquema 3 a continuación como producto intermedio 8 de borano B-A), y un reactivo que contiene grupo saliente adecuado, tal como la X-triazolo-piridina 3 (X es un grupo saliente "LG", que puede ser un I o Br). Tal como apreciará un experto habitual en la técnica, las reacciones de Suzuki también utilizan un catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$ o $Pd(dppf)Cl_2$. Cuando LG es un haluro, el haluro puede ser un yoduro, un bromuro o incluso un cloruro (los anillos B de cloro-piridilo o cloro-picolinilo experimentan reacciones de Suzuki en presencia de $Pd(OAc)_2$). Otros LG también son adecuados. Por ejemplo, se saben que los acoplamientos de Suzuki se producen con un sulfonato, tal como trifluorometanosulfonato, como el grupo saliente.

Las condiciones de reacción de Suzuki pueden variar. Por ejemplo, se ejecutan las reacciones de Suzuki generalmente en presencia de una base adecuada tal como una base de carbonato, bicarbonato o una base de acetato, en un disolvente adecuado tal como tolueno, acetonitrilo, DMF o una combinación de disolvente orgánico acuoso o un sistema bifásico de disolventes. Además, la reacción puede requerir calor dependiendo de la triazolo-piridina 3 y/o ácido borónico 4 particulares, tal como apreciará el experto en la técnica. Además, cuando R^4 es un resto aromático, tal como fenilo, la reacción puede completarse en un corto periodo de tiempo con calor.

Además, el ácido borónico 4 puede ser cualquier ácido borónico deseado adecuado que tiene la fórmula general $(RO)_2B-R^4$ (en la que "B" es un enlace directo) o $(RO)_2B-"B"-R^4$, (en la que "B" es un espaciador tal como un $-(CR^5R^6)_{0-2}-$, $-C(=O)-$, $-N(R^6)-$, $-O-$ o $-S(=O)_{0-2}-$) tal como se define en la fórmula I. El ácido borónico también puede ser un boronato cíclico (no mostrado). De ese modo, los grupos R^1 deseados, tales como los grupos R^1 amino, y los grupos R^4 tales como grupos R^4 arilo o heteroarilo, pueden instalarse en el núcleo de imidazo-piridina (no mostrado) o triazolo-piridina 3. Los compuestos de ácido borónico deseados 4 pueden prepararse generalmente tal como se ilustra en el esquema 3 a continuación.

Véase también los ejemplos 5 y 6 para los métodos para instalar el boronato en un anillo de ftalazina deseado. Otra química de acoplamiento metálico conocida, tal como métodos de acoplamiento Stille, Kumada, Negishi y similares, pueden emplearse en núcleo de imidazo-piridina (no mostrado) o triazolo-piridina 3 para los restos R^4 -sustituidos cíclicos deseados.

Esquema 2



Los sistemas de anillos de R⁴, generalmente designados y denominados en el esquema 2, y a lo largo de la memoria descriptiva, como "anillo B" pueden estar sustituidos con diversas sustituciones tal como se especifica en el presente documento. Por ejemplo, la sustitución puede ser un conector, tal como conector de amino, carboxilo, sulfonilo, amido y urea tal como se define en el presente documento en las fórmulas I y II, conectando diversas sustituciones, incluyendo grupos R¹⁰ y sistemas de anillos R¹¹ (generalmente designados y denominados en el esquema 2, y a lo largo de la memoria descriptiva, como grupo "A" o anillo "A") al anillo R⁴ ("anillo B"). Este conector puede unirse mediante diversos métodos de acoplamiento tal como se describe en el esquema 2. Cada uno de los nueve subesquemas, enumerados 1-9 anteriormente y descritos a continuación, utiliza los siguientes significados para (R)_n, X, Nu⁻, E⁺ y m: (R)_n se refiere a un número n de R¹⁰, R¹¹ y R¹⁶ sustituciones en las que n es un número entero de 0-9; X se refiere generalmente a un "grupo saliente" tal como un haluro (bromo, cloro, yodo o flúor), alquilsulfonato y otros grupos conocidos (véase también las definiciones en el presente documento); Nu⁻ se refiere generalmente

ES 2 377 821 T3

a especies nucleófilas tales como una amina primaria o secundaria, un oxígeno, un azufre o especies de carbono aniónico - ejemplos de nucleófilos incluyen, sin limitación, aminas, hidróxidos, alcóxidos y similares; E⁺ se refiere generalmente a especies electrófilas, tales como el átomo de carbono de un carbonilo, que es susceptible al ataque nucleófilo o elimina fácilmente - ejemplos de especies de carbonilo electrófilo adecuadas incluyen, sin limitación, haluros de ácido, anhídridos mixtos, aldehídos, cloruros de carbamoilo, cloruros de sulfonilo, ácidos activados con reactivos de activación tales como TBTU, HBTU, HATU, HOBT, BOP, PyBOP y carbodiimidas (DCC, EDC, CDI y similares), y otras especies electrófilas incluyendo haluros, isocianatos, iones diazonio y similares; y m es o bien 0 o bien 1.

10 El acoplamiento del anillo B a A, como se muestra como productos en los subesquemas 1-9, puede provocarse usando diversos métodos convencionales para unir el anillo B y A juntos. Por ejemplo, un enlace amida o sulfonamida, como mostrado en los subesquemas 2 y 4, y 7 y 9 en los que el Nu⁻ es una amina, respectivamente, puede prepararse utilizando una amina en los grupos o bien B o bien A y un cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo en el otro de los grupos o bien B o bien A. La reacción procede generalmente en presencia de un disolvente y/o base adecuados. 15 Los disolventes adecuados incluyen, sin limitación, generalmente disolventes anhidros no nucleófilos, tales como tolueno, CH₂Cl₂, THF, DMF, DMSO, N,N-dimetilacetamida y similares, incluyendo combinaciones de disolvente de los mismos. El disolvente puede oscilar en polaridad, tal como se aprecia por los expertos en la técnica. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, bases de amina terciaria tales como DIEA, TEA, bases de carbonato tales como Na₂CO₃, K₂CO₃, CS₂CO₃, hidruros tales como NaH, KH, borohidruros, cianoborohidruros y similares, alcóxidos tales como NaOCH₃ y similares. La propia base también puede servir como disolvente. La reacción puede opcionalmente producirse neta, es decir, sin cualquier base y/o disolvente. Estas reacciones de acoplamiento son generalmente rápidas y la conversión se produce normalmente en condiciones ambiente. Sin embargo, dependiendo del sustrato particular, tales reacciones pueden requerir calor, tal como se aprecia por los expertos en la técnica.

25 De manera similar, los carbamatos tal como se ilustra en los subesquemas 5 y 1 en los que Nu⁻ es una amina, los anhídridos tal como se ilustran en el subesquema 1 en el que Nu⁻ es un oxígeno, las amidas inversas tal como se ilustran generalmente en el subesquema 8 en el que Nu⁻ es una amina y E⁺ es un cloruro de ácido, las ureas tal como se ilustran en el subesquema 3, tioamidas y tioureas en las que el respectivo oxígeno del carbonilo es un azufre, tiocarbamatos en los que el respectivo oxígeno del carbonilo y/u oxígeno del carbamato es un azufre y similares. 30 Mientras que los métodos anteriores se describen así, éstos no son exhaustivos, y pueden utilizarse otros métodos para unir grupos A y B juntos tal como se aprecia por los expertos en la técnica.

Aunque se ilustran los subesquemas 1-9 teniendo los grupos de acoplamiento nucleófilo y electrófilo, tales como el grupo amino y los grupos de cloruro de ácido ilustrados en el subesquema 2, unidos directamente al sustrato, o bien el grupo A o bien el anillo B, en cuestión, la invención no se limita de esta forma. Se contempla en el presente documento que estos grupos de acoplamiento nucleófilo y electrófilo pueden atarse a partir de su respectivo anillo. Por ejemplo, el grupo amina en el anillo B, y/o el grupo haluro de ácido en el anillo o grupo A, tal como se ilustran en el subesquema 2, puede estar retirados de la unión directa al anillo por uno o más espaciadores de átomo, tal como por un espaciador de metileno, etileno o similares. Tal como se aprecia por los expertos en la técnica, tal espaciador puede o no afectar las reacciones de acoplamiento descritas anteriormente, y por consiguiente, tales condiciones de reacción pueden necesitar modificarse para efectuar la transformación deseada. 40

Los métodos de acoplamiento descritos en los subesquemas 1-9 del esquema 2 también son aplicables para acoplar los anillos o grupos A deseados a los productos intermedios del anillo de triazolo-piridina-B deseado, tales como en ácidos carboxílicos R⁴ sustituidos (ejemplo 2) para sintetizar los compuestos deseados de fórmulas I y II. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar un ácido triazolo-piridina-benzoico sustituido de manera deseada con una amina primaria o secundaria sustituida de manera deseada, tal como un grupo NHR¹⁰R¹⁰ o NHR¹⁰R¹¹ en presencia de un disolvente adecuado y un reactivo de acoplamiento conocido, tal como TBTU, HATU, CDI u otros, para preparar el enlace de amida A-BCD deseado, y el compuesto final de fórmulas I o II. 45

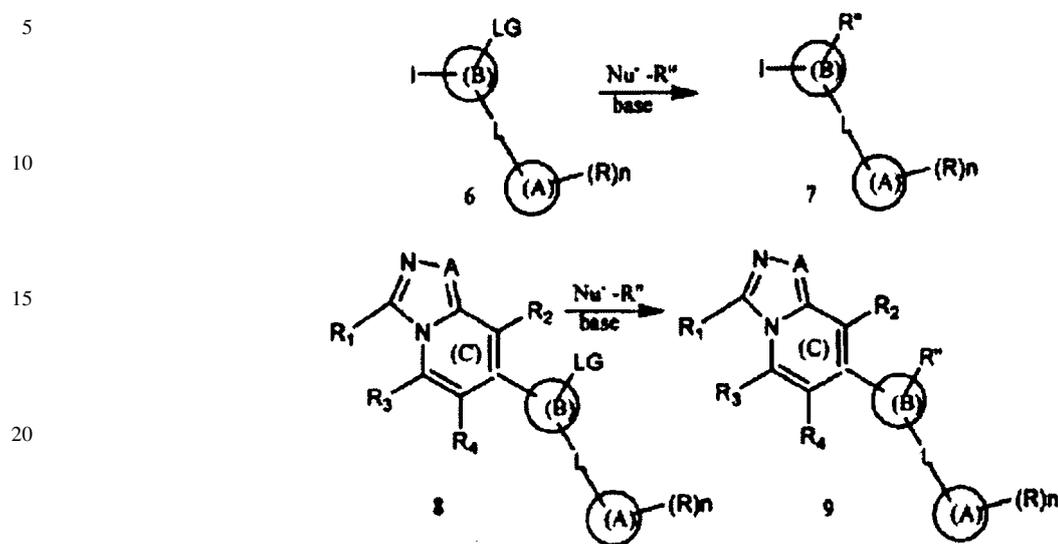
50 Obsérvese que el resto B-A se conecta a través de un conector "L". "L" puede ser cualquier conector generalmente definido por las sustituciones R⁴ y R^{4a} en las fórmulas I y II, y particularmente, incluye, sin limitación, una amida, una urea, una tiourea, una tioamida, un carbamato, un anhídrido, una sulfonamida y similares, permitiendo átomos espaciadores entre el anillo B y L y/o entre el anillo o grupo A y L, tal como se describe en el esquema 2 anterior.

55 Además, la amina puede protegerse (no mostrado), tal como con BOC-ON, mientras que se acoplan los sustituyentes adicionales en el anillo B, antes de o tras el acoplamiento del anillo B a un anillo A o grupo A para formar el grupo R³ deseado.

60

65

Esquema 3



30

35

Diversas sustituciones R^{10} , R^{11} y R^{16} (designadas generalmente como grupos R'' en los compuestos 7 y 9) pueden instalarse en R^4 y R^{4a} de fórmulas I y II, con o sin el sistema de anillos triazolo-piridina unido, tal como se describe en el esquema 3. Por ejemplo, los compuestos 7 y 9 pueden prepararse mediante el método descrito en el esquema 3. Tal como se muestra, los compuestos 6 con el anillo de arilo B yodado y compuestos 8 pueden contener grupos salientes adecuados, tales como un fluoruro, en una posición deseada para la sustitución. Estos productos intermedios (compuestos 6 y 8) pueden hacerse reaccionar con grupos R'' nucleófilos deseados (sustituciones R^{10} , R^{11} y R^{16}), tal como alcóxidos, aminas y similares, en presencia de una base adecuada, tal como un hidruro o borohidruro, para unir de manera covalente el grupo R'' al anillo B. Alternativamente, el anillo B puede tener un nucleófilo, tal como un hidróxido o una amina, que puede funcionalizarse además según se desee a través de metodología química convencional, tal como se aprecia por los expertos en la técnica.

40

Para mejorar el entendimiento y la apreciación de la presente invención, se exponen los siguientes ejemplos específicos (reactivos de partida, productos intermedios y compuestos de fórmulas I y II) y métodos de preparación de compuestos de la invención. Debe apreciarse que los métodos generales anteriores y ejemplos específicos a continuación son meramente para fines ilustrativos sólo y no deben interpretarse como limitativos del alcance de esta invención de ninguna manera. Se usaron los siguientes métodos analíticos para purificar y/o caracterizar los compuestos, y productos intermedios, descritos en los ejemplos a continuación.

45 Métodos analíticos

49 A menos que se indique lo contrario, se ejecutaron todos los análisis HPLC en un sistema Agilent Modelo 1100 con una columna de fase inversa Agilent Technologies Zorbax SB-C₈ (5 μ) (4,6 x 150 mm; parte n.º 883975-906) que se hace funcionar a 30°C con una velocidad de flujo de aproximadamente 1,50 ml/min. La fase móvil usó el disolvente A (H₂O/TFA al 0,1%) y el disolvente B (ACN/TFA al 0,1%) con un gradiente de 11 min. de desde el 5% hasta el 100% de ACN. Al gradiente le siguió un retorno de 2 min. hasta ACN al 5% y una re-equilibración (lavado) de aproximadamente 2,5 min.

55 Método de CL-EM

59 Se ejecutaron muestras en un sistema Agilent modelo-1100 LC-MSD con una columna de fase inversa Agilent Technologies XDB-C₈ (3,5 μ) (4,6 x 75 mm) a 30°C. La velocidad de flujo era constante y oscilaba entre aproximadamente 0,75 ml/min. y aproximadamente 1,0 ml/min.

63 La fase móvil usó una mezcla de disolvente A (H₂O/HOAc al 0,1%) y disolvente B (ACN/HOAc al 0,1%) con un periodo de tiempo de 9 min. para un gradiente de desde el 10% hasta el 90% de disolvente B. Al gradiente le siguió un periodo de 0,5 min. hasta retornar al disolvente B al 10% y 2,5 min. de re-equilibración del disolvente B al 10% (lavado) de la columna.

65

ES 2 377 821 T3

Método de HPLC preparativa

Cuando se indica, se purificaron los compuestos de interés a través de HPLC de fase inversa usando una estación de trabajo Gilson utilizando una de las siguientes dos columnas y métodos:

5

(A) Usando una columna de 50 x 100 mm (Waters, Exterra, C18, 5 micrómetros) a 50 ml/min. La fase móvil usada era una mezcla de disolvente A (H₂O/carbonato de amonio 10 mM a pH de aproximadamente 10, ajustado con NH₄OH conc.) y disolvente B (ACN/agua 85:15, carbonato de amonio 10 mM a pH de aproximadamente 10 ajustado con NH₄OH conc.). Cada ejecución de purificación utilizó un gradiente de 10 minutos de disolvente B desde el 40% hasta el 100% seguido por un flujo de 5 minutos de disolvente B al 100%. Al gradiente le siguió un retorno de 2 min. hasta el disolvente B al 40%.

10

(B) Usando una columna de 20 x 50 mm a 20 ml/min. La fase móvil usada era una mezcla de disolvente A (H₂O/TFA al 0,1%) y disolvente B (ACN/TFA al 0,1%) con un gradiente de 10 min. de disolvente B desde el 5% hasta el 100%. Al gradiente le siguió un retorno de 2 min. hasta ACN al 5%.

15

Espectros de RMN de protón

A menos que se indique lo contrario, se ejecutaron todos los espectros de ¹H-RMN en un instrumento Varian serie Mercury 300 MHz o un instrumento Bruker serie 400 MHz. Cuando se caracterizan de ese modo, se notifican todos los protones observados como partes por millón (ppm) a campo bajo de tetrametilsilano (TMS) u otra referencia interna en el disolvente apropiado indicado.

20

Espectros de masas (EM)

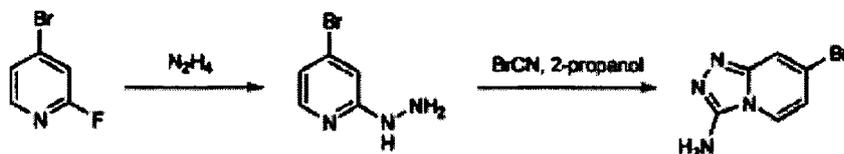
25

A menos que se indique lo contrario, se notifican todos los datos espectrales de masas para los materiales de partida, productos intermedios y/o compuestos a modo de ejemplo como masa/carga (m/z), que tiene un ion molecular (M+H⁺). Se obtuvo el ion molecular notificado por el método de detección por electrospray. Se notifican los compuestos que tienen un átomo isotópico, tal como bromo y similares, según el patrón isotópico detectado, tal como se aprecia por los expertos en la técnica.

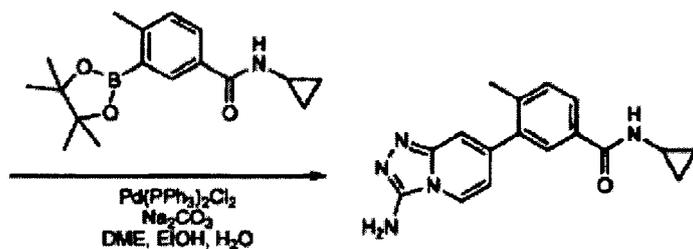
30

Ejemplo 1 (Método A)

35



45



55

Etapa 1

60

Síntesis de 1-(4-bromopiridin-2-il)hidrazina

Se calentó una mezcla de 4-bromo-2-fluoropiridina (8,67 g, 49,3 mmol) e hidrazina anhidra (16,00 ml, 501 mmol) a 70°C durante 2,5 h. Se enfrió la reacción hasta TA, se basificó con NaOH 5 N y se diluyó con 60 ml de agua. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó a vacío a 50°C dando 6,80 g del compuesto del título como un sólido amorfo de color blanco.

65

Etapa 2

Síntesis de 7-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina

70

A una suspensión de 1-(4-bromopiridin-2-il)hidrazina (0,710 g, 3,78 mmol) en 10 ml de 2-propanol se le añadió bromuro de cianógeno (0,400 g, 3,78 mmol) a 25°C. Se calentó la reacción a 70°C durante 2 h y se monitorizó la reacción mediante CL-EM. Se añadió bromuro de cianógeno adicional (0,060 g) y se continuó la reacción durante

ES 2 377 821 T3

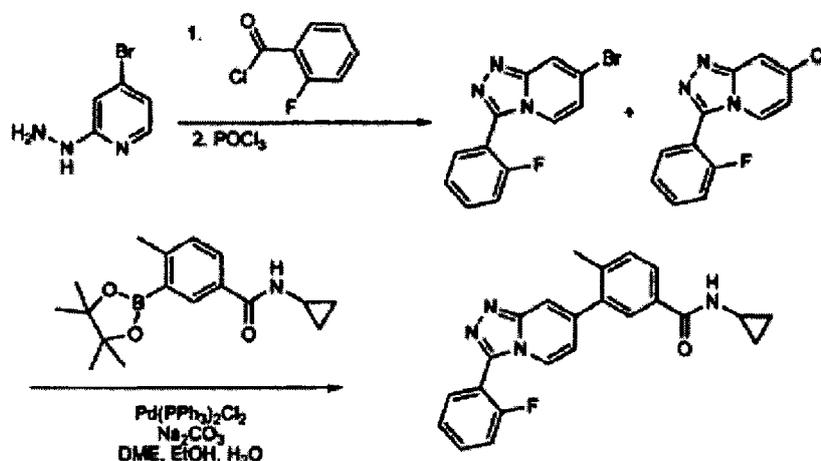
otras 2 h. Se filtró la reacción mientras estaba caliente y se lavó el sólido con 2-propanol y pentano, y se secó a vacío dando los compuestos del título como un sólido amorfo de color naranja claro. EM m/z: 214,9 [M+1],

Etapa 3

Síntesis de 3-(3-amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

Se calentó una mezcla de 7-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina (0,202 g, 0,95 mmol), N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (0,358 g, 1,2 mmol), carbonato de sodio (0,439 g, 4,1 mmol) y trans-diclorobis(trifenil-fosfina)paladio (II) (0,057 g, 0,081 mmol) en 7 ml de DME/3 ml de H₂O/2 ml de EtOH a 80°C. Tras 2,5 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C, se evaporó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con NH₃ 2 M en MeOH:CH₂Cl₂ (0:1 → 3:97) dando el compuesto del título como un sólido amorfo de color tostado. EM m/z: 308,1 [M+1].

Ejemplo 2 (Método B)



Etapa 1

Síntesis de 7-bromo-3-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina y 7-cloro-3-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

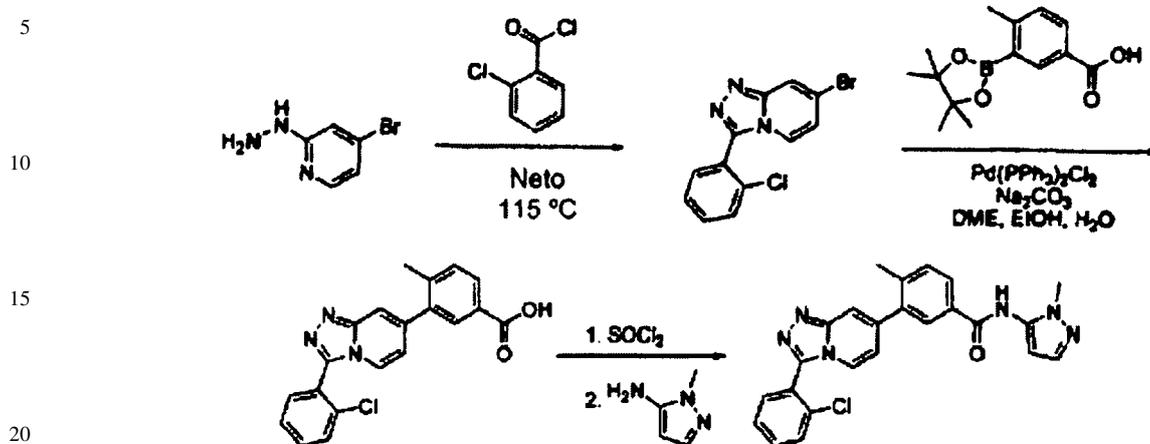
A una disolución de 1-(4-bromopiridin-2-il)hidrazina (0,700 g, 3,72 mmol) en 30 ml de CH₂Cl₂ se le añadió una disolución de cloruro de o-fluorobenzoilo (0,550 ml, 4,61 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ a TA. Tras 2,5 h, se filtró la mezcla y se lavó el sólido con CH₂Cl₂, y se secó a vacío dando el producto intermedio de acilhidrazina como un polvo de color blanco. Se añadió oxiclورو de fósforo (6,00 ml, 65,5 mmol) al sólido y se calentó la mezcla a 100°C durante 5 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se eliminó el POCl₃ en exceso a vacío. Se formó la mezcla azeotrópica del residuo con tolueno (2x) y se secó el residuo a vacío dando un sólido amorfo de color blanquecino como una mezcla de 7-bromo-3-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (EM m/z: 292,0 [M+1]) y 7-cloro-3-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (EM m/z: 248,1 [M+1]).

Etapa 2

Síntesis de N-ciclopropil-3-(3-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida

Se calentó una mezcla de 7-bromo-3-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0,215 g, 0,74 mmol), N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (0,273 g, 0,91 mmol), carbonato de sodio (0,516 g, 4,9 mmol) y trans-diclorobis(trifenil-fosfina)paladio(II) (0,046 g, 0,066 mmol) en 4,2 ml de DME/1,8 ml de H₂O/1,2 ml de EtOH a 150°C durante 15 min. en el microondas. Se diluyó la mezcla de reacción con MeOH, se evaporó en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con NH₃ 2 M en MeOH:CH₂Cl₂ (0:1 → 3:197) dando un alquitrán de color marrón que era impuro mediante CCF. Se disolvió el material en MeOH y se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (Gilson; Phenomenex Synergi, 4u MAX-RP, 150 x 21 20 mm) eluyendo con TFA al 0,1%-H₂O:TFA al 0,1%-CH₃CN (9:1 → 1:9). Se combinaron las fracciones que contenían el compuesto deseado y se repartieron entre EtOAc/NaHCO₃ saturado. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄. La concentración a vacío dio el compuesto del título como un sólido amorfo de color blanco. EM m/z: 387,2 [M+1].

Ejemplo 3 (Método C)



Etapa 1

7-Bromo-3-(2-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Se calentó una mezcla de 1-(4-bromopiridin-2-il)hidrazina (1,00 g, 5,3 mmol) y cloruro de 2-clorobenzofilo (8,00 ml, 63 mmol, Aldrich) hasta 115°C durante 3 h. Se diluyó la mezcla con MeOH y se concentró sobre SiO₂. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna (MeOH/CH₂Cl₂ = 0-10%) produciendo el compuesto del título como un sólido de color tostado. EM (ESI, ion pos.) m/z: 264,0 (M+1).

Etapa 2

Síntesis de ácido 3-(3-(2-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzoico

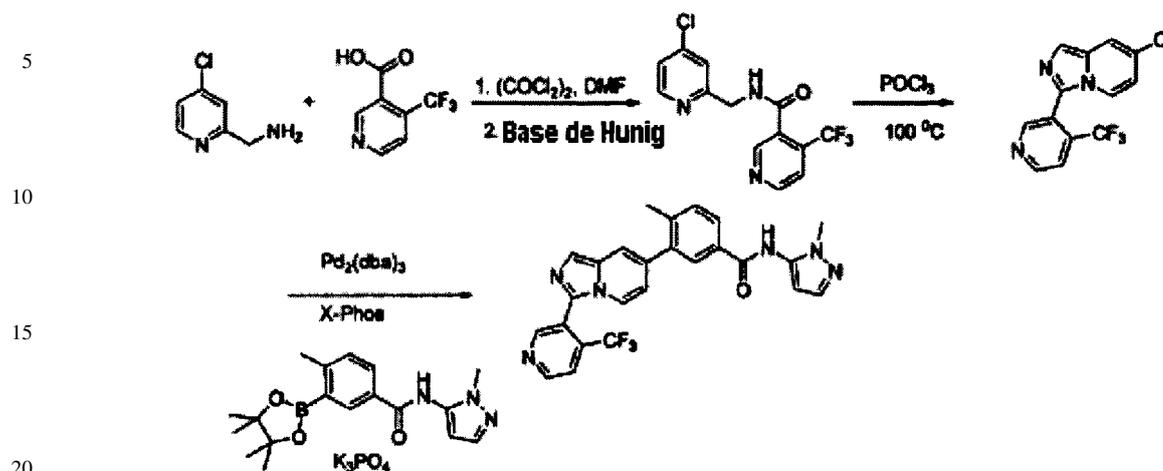
Se calentó una mezcla de 7-cloro-3-(2-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (1,77 g, 6,7 mmol), ácido 3-boro-4-metilbenzoico (1,57 g, 8,7 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,329 g, 0,46 mmol, Strem), y carbonato de sodio (2,13 g, 20 mmol, JT Baker) en DME:EtOH:H₂O = 7:2:3 (8 ml) hasta 80°C durante 8 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado produciendo el compuesto del título como un sólido de color marrón. EM (ESI, ion pos.) m/z: 364,0 (M+1).

Etapa 3

Síntesis de 3-(3-(2-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida

Se calentó una mezcla de ácido 3-(3-(2-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzoico (2,44 g, 6,7 mmol) y cloruro de tionilo (30 ml, 411 mmol, Aldrich) hasta 95°C durante 2 h. Se eliminaron los componentes volátiles a vacío. Se volvieron a disolver los sólidos en CH₂Cl₂ (30 ml). Se trató una alícuota de 10 ml de esta disolución (860 mg, 2,2 mmol) con 1-metil-1H-pirazol-5-amina (656 mg, 6,7 mmol, Maybridge), seguido por trietilamina (939 μl, 6,7 mmol, Aldrich). Se diluyó la mezcla con Na₂CO₃ al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂ (3X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna (acetona/hexano = 0-50%). Se disolvió la mezcla en MeOH y se cargó en una columna de extracción de fase sólida Agilent AccuBOND II SCX. Tras el lavado con MeOH, se eluyó el compuesto del título con NH₃ 2 M en MeOH. Se recristalizó el residuo en MeOH produciendo el compuesto del título como un sólido blanco. HR-EM (TOF) Calculado para C₂₄H₂₀ClN₆O⁺: 443,1382, hallado: 443,1389.

Ejemplo 4 (Método D)



Etapa 1

Síntesis de N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)nicotinamida

25

30

35

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió ácido 4-(trifluorometil)nicotínico (938 mg, 4909 μmol) en DCM (5 ml), 2 gotas de DMF se añadió cloruro de oxalilo, disolución 2,0 M en DCM (7364 μl , 14728 μmol) y se dejó la mezcla de reacción agitar durante 30 min. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío para eliminar los componentes volátiles. Se secó el cloruro de ácido así formado a vacío a TA, se volvió a disolver en DCM (5 ml) y se añadió base de Hunig (857 μl , 4909 μmol). A esto, se añadió (4-cloropiridin-2-il)metanamina (700 mg, 4909 μmol , sintetizado tal como se describe en el documento WO 2005/090304) disuelto en DCM (5 ml) y se dejó agitar la disolución de color marrón durante 2 horas. Se lavó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado (200 ml) y salmuera (100 ml) en embudo de separación. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó produciendo el producto bruto. Se cromatografió el producto bruto a través de una columna de gel de sílice Redi-Sep[®] preempaquetada (12 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 50% al 80% en hexano, proporcionando N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (735 mg, rendimiento del 47%).

Etapa 2

Síntesis de 7-cloro-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)H-imidazo[1,5-a]piridina

40

45

50

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (300 mg, 950 μmol) y se enfrió con un baño de hielo. Se añadió gota a gota oxiclorigenol de fósforo (2746 μl , 29460 μmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción durante 15 min. Entonces, se calentó la mezcla de reacción con un condensador de reflujo a 100°C. Tras 48 horas, se añadió lentamente hielo a la mezcla de reacción seguido por hidróxido de amonio para basificar. Se separó la mezcla de reacción entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó produciendo un material bruto. Se cargó el material que contenía el producto bruto en gel de sílice y se cromatografió a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep[®] (12 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 40% al 60% en hexano, proporcionando 7-cloro-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)H-imidazo[1,5-a]piridina.

Etapa 3

Síntesis de 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)H-imidazo[1,5-a]piridin-7-il)benzamida

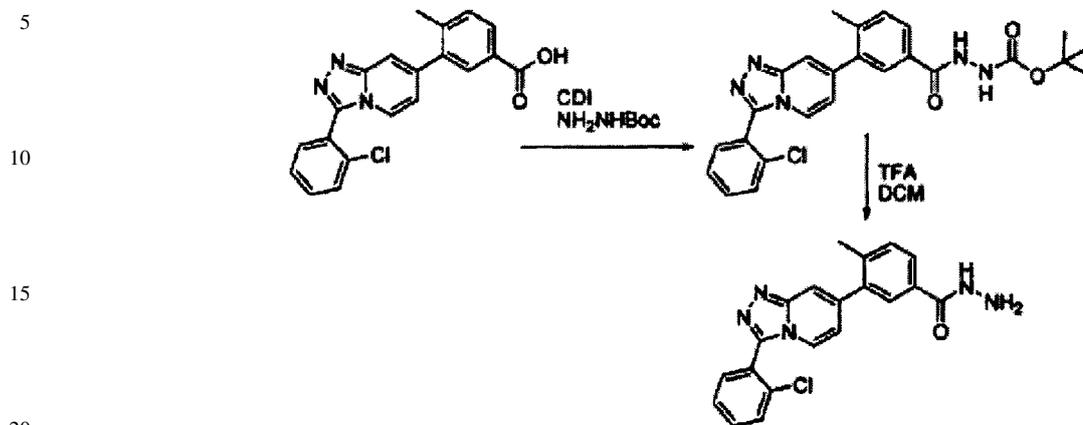
55

60

65

Se cargó un recipiente de reacción de microondas de vidrio con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (o) (3,1 mg, 3,4 μmol), fosfato de potasio tribásico (41 μl , 504 μmol), 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (85 mg, 249 μmol), 7-cloro-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)H-imidazo[1,5-a]piridina (50 mg, 168 μmol), X-Phos (4,7 mg, 0,04 eq.) y dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un reactor de microondas Smith Synthesizer[®] (Personal Chemistry, Inc., Upsala, Suecia) a 140°C durante 20 min. Se evaporó la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó sobre MgSO₄ y se sometió a rotavapor produciendo el producto bruto, que se cromatografió a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep[®] (12 g), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 50% al 75% en hexano, proporcionando 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)H-imidazo[1,5-a]piridin-7-il)benzamida. EM (ESI, ion pos.) m/z: (M+1) 477,1.

Ejemplo 5 (Método E)

*Síntesis de N'-boc-3-(3-(2-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzohidrazida*

25 Etapa 1

N'-boc-3-(3-(2-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzohidrazida

30 A una disolución de ácido 3-(3-(2-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzoico (444 mg, 1,22 mmol) en 15 ml de THF a TA se le añadió CDI (218 mg, 1,34 mmol). Se calentó la mezcla resultante durante 1 h a 50°C. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se añadió carbamato de terc-butilo (177 mg, 1,34 mmol). Se calentó de nuevo la mezcla de reacción a 50°C durante 24 h. Después de que se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad, se purificó el residuo en el ISCO (columna de 40 g, EtOAc al 50-100% en Hexanos) produciendo el compuesto del título como un sólido amorfo de color blanquecino. EM (ESI, ion pos.) m/z: 478,1 (M+1).

35

Etapa 2

3-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzohidrazida

40 Se trató una disolución de N'-boc-3-(3-(2-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzohidrazida (300 mg, 0,63 mmol) en 3,0 ml de DCM a TA con 2,0 ml de TFA. Tras 1,5 h de agitación, se evaporaron los componentes volátiles. Se disolvió el residuo en DCM, se lavó con NaOH 1 N seguido por salmuera. Se secó la fase de DCM y se concentró produciendo el compuesto del título como un sólido amorfo de color blanco. EM (ESI, ion pos.) m/z: 378 (M+1).

45

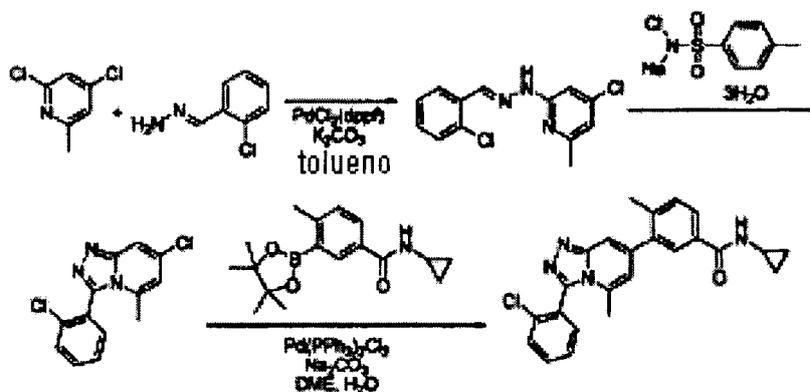
Ejemplo 6 (Método F)

50

55

60

65



ES 2 377 821 T3

Síntesis de 3-(3-(2-clorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

Etapa 1

5 Síntesis de (E)-1-(2-clorobenciliden)-2-(4-cloro-6-metilpiridin-2-il)hidrazina

Se añadieron (E)-1-(2-clorobenciliden)hidrazina (0,351 g, 2,27 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno] paladio (II) diclorometano (0,0185 g, 0,0227 mmol) y carbonato de potasio (0,471 g, 3,41 mmol) a un matraz de fondo redondo de 50 ml. Se añadió tolueno (2 ml) y se añadió 2,4-dicloro-6-metilpiridina (0,368 g, 2,27 mmol) en 3 ml de tolueno. Se calentó la mezcla de color rojo hasta 100°C. Tras 18 h, se dejó enfriar la reacción hasta TA y se añadió agua (20 ml). Se filtró la mezcla y se recogieron 190 mg de (E)-1-(2-clorobenciliden)-2-(4-cloro-6-metilpiridin-2-il) hidrazina como un sólido de color tostado. Se absorbió el filtrado en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/DCM 8/2 a hexanos/DCM/EtOAc 7/2/1) produciendo 200 mg adicionales de (E)-1-(2-clorobenciliden)-2-(4-cloro-6-metilpiridin-2-il)hidrazina como un sólido de color tostado. EM (ESI, ion pos.) m/z: 280,0 (M+1).

Etapa 2

20 Síntesis de 7-cloro-3-(2-clorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

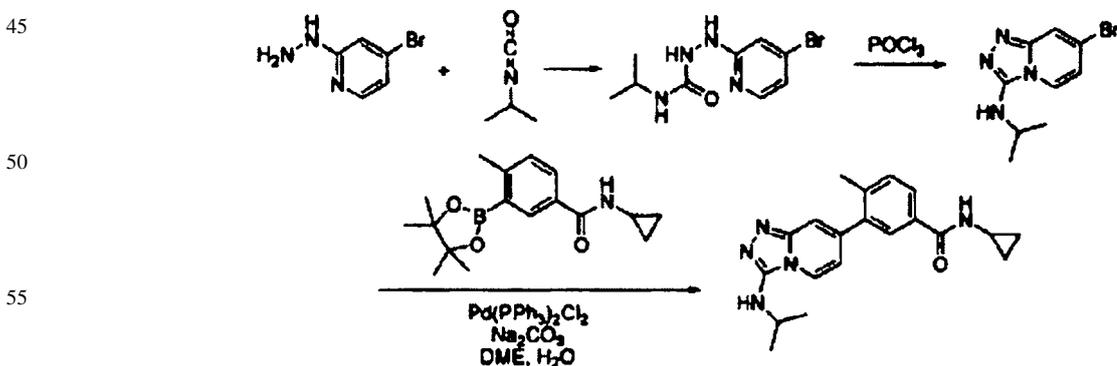
Se calentó una mezcla de (E)-1-(2-clorobenciliden)-2-(4-cloro-6-metilpiridin-2-il)hidrazina (0,247 g, 0,882 mmol) y cloramina trihidratada (0,273 g, 0,970 mmol) en 7 ml de EtOH a 80°C durante 2 h. Tras enfriar hasta TA, se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc (3X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando 1,05 g de material bruto. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc 50-75% en hexanos) produciendo 7-cloro-3-(2-clorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina como un sólido blanquecino. EM (ESI, ion pos.) m/z: 278,0 (M+1).

Etapa 3

30 Síntesis de 3-(3-(2-clorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

Se colocaron en un tubo de microondas 7-cloro-3-(2-clorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0,061 g, 0,22 mmol), N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (0,086 g, 0,29 mmol), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,013 g, 0,018 mmol) y carbonato de sodio monohidratado (0,16 g, 1,3 mmol) en 1 ml de DME y 0,4 ml de agua. Se calentó la mezcla en el microondas a 140°C durante 15 min. Entonces se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc (3X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando 220 mg de un aceite de color marrón. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-5% en DCM) produciendo el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM (ESI, ion pos.) m/z: 417,2 (M+1).

Ejemplo 7 (Método G)



60 Síntesis de N-ciclopropil-3-(3-(isopropilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida

Etapa 1

65 Síntesis de 1-(4-bromopiridin-2-il)-4-isopropilsemicarbazida

A una disolución de 1-(4-bromopiridin-2-il)hidrazina (0,376 g, 2,00 mmol) en 10 ml de DCM a 0°C se le añadió isocianato de isopropilo (0,216 ml, 2,20 mmol). Se dejó calentar la mezcla heterogénea hasta TA y se agitó. Un

ES 2 377 821 T3

precipitado de color blanco apareció y tras 1 h se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con DCM produciendo 1-(4-bromopiridin-2-il)-4-isopropilsemicarbazida como un sólido de color blanco. EM (ESI, ion pos.) m/z: 273,2 (M+1).

5 Etapa 2

Síntesis de 7-bromo-N-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina

10 Se calentó una mezcla heterogénea de 1-(4-bromopiridin-2-il)-4-isopropilsemicarbazida (0,315 g, 1,15 mmol) en oxiclورو de fósforo (1,06 ml, 11,5 mmol) a 100°C durante 2 h. Se dejó la disolución homogénea enfriar hasta TA. Se añadió tolueno (10 ml) y se eliminó a vacío (3X). Se añadieron bicarbonato de sodio saturado (ac.) y DCM (20 ml) al sólido y se agitó. Se recogió el sólido de color blanquecino mediante filtración y se lavó con DCM dando 7-bromo-N-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina. EM (ESI, ion pos.) m/z: 255,2 (M+1).

15

Etapa 3

Síntesis de N-ciclopropil-3-(3-(isopropilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida

20 Se colocó en un tubo de microondas 7-bromo-N-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina (0,105 g, 0,41 mmol), N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (0,16 g, 0,54 mmol), trans-diclorobis(trifenil-fosfina)paladio (II) (0,024 g, 0,034 mmol) y carbonato de sodio monohidratado (0,29 g, 2,3 mmol) en 2,8 ml de DME y 1,1 ml de agua. Se calentó la mezcla en el microondas a 150°C durante 15 min. Entonces, se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM (3X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando 203 mg de un sólido de color negro. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-5% en DCM) produciendo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. EM (ESI, ion pos.) m/z: 350,4 (M+1).

30 Los siguientes ejemplos en la tabla 1 ayudarán en el entendimiento y apreciación de la invención. Sin embargo, de ninguna manera la siguiente lista de compuestos pretende limitar el alcance de la invención. Se prepararon los compuestos de ejemplos 5-33 según los métodos A-D a modo de ejemplo, que corresponden a los ejemplos 1-4 anteriores, respectivamente, y se nombraron según la convención de nomenclatura ACD, tal como se asocia con el software ISIS. Se registran los datos espectrales de masas M+H⁺, que es el ion positivo tal como se mide por un método de ionización por electrospray. Se han redondeado convencionalmente los datos biológicos (uM) en el tercer decimal inferior o superior.

35

TABLA 1

40

N.º de ejemplo	Nombre	EM (M+H ⁺)	Método	Ensayo HTR F de p38	Ensayo de células THP-1	TNFa inducido por LPS
45 4	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(4-(trifluorometil)-3-piridinil)imidazo[1,5-a]piridin-7-il)benzamida	477,1	D	+	++	++
50 8	3-(3-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	444,1	D	+	+++	+++++
55 9	3-(3-(2-clorofenil)imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	442,1	D	+	+	++
60 10	3-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	403,1	C	+	+	++
65 11	3-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida	417,1	C	+	++	++

ES 2 377 821 T3

5	3	3-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	443,1	C		+	+	+
10	12	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(4-(metilsulfonil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	447,1	C		++	+++++	++++
15	13	4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(3-(4-(metilsulfonil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	461,2	C		++	++++	++++
20	14	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(4-(metilsulfonil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	487,2	C		++	+++++	+++++
25	15	N-ciclopropil-3-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida	401,2	B		+	+	++
30	16	3-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida	415,2	B		++	+++	+++
35	17	3-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	441,2	B		+	+	+
40	18	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(3-(metilsulfonil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	447	B		++	++++	+++
45	19	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	369,1	B		+	+++	++++
50	20	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	441,2	B		+	+	
55	21	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	401,1	B		+	+	
60	22	N-ciclopropil-3-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida	400,1	D		+	++	++
65	23	3-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	440,2	D		+	+	++
	1	3-(3-amino[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	308,1	A		++++	+++++	+++++
	24	3-(3-amino[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida	268,1	A		+++++	+++++	+++++

ES 2 377 821 T3

5	25	N-ciclopropil-3-(3-(2,2-dimetilpropil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida	363,2	C		+	++	++
10	26	3-(3-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	481,1	B		+	+++	
15	27	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	335,2	B		+	++	
20	28	4-metil-3-(3-(1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	375,2	B		+	+++	+++
25	29	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(3-piridinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	370,2	B		+++	+++	+++
30	2	N-ciclopropil-3-(3-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida	387,2	B		+	++	++
35	30	3-(3-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	427,1	B		+	++	++
40	31	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	375,1	B		++	+++	++++
45	32	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(2-metilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	383,2	C		+	++	+++
50	33	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(2-metil-3-piridinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida-	424,4	B		++	+++	++++
55	34	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(2-metil-3-piridinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	384,4	B		++	++	+++
60	35	3-(3-(2-clorofenil)-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	417,1	B		+	+	++
65	36	3-(3-(2-clorofenil)-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	457,1	B		+	+	++
	37	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	369,1	B		+	+++	++++
	38	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(2-metil-3-piridinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	384,4	B		++	++	+++

ES 2 377 821 T3

5	39	3-(3-(2-cloro-3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	421,1	B		+	++	+++
10	40	3-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N,4-dimetilbenzamida	377,1	B		++	++	+++
15	41	3-(3-(2-cloro-3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	461,1	B		+	+	++
20	42	3-(3-(2-cloro-4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	421,1	B		+	++	+++
25	43	3-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida	405,1	B		++	+++	++++
30	44	3-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida	363,1	B		+	++	+++
35	45	3-(3-(2-cloro-4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	461,1	B		+	+	+++
40	46	3-(3-(2-cloro-5-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	421,1	B		+	+	++
45	47	3-(3-(2-cloro-5-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	461,1	B		+	+	++
50	48	3-(3-(2-cloro-4,5-difluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	439,1	B		+	+++	+++
55	49	3-(3-(2-cloro-4,5-difluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	479,1	B		+	++	++
60	50	N-ciclopropil-3-(3-(1,1-dimetiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida	367,2	B		+	+	+
65	51	3-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida	421,2	B		+	+	++

ES 2 377 821 T3

5	52	3-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-etil-4-metilbenzamida	391,1	B	+	+++	+++
10	53	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(3-metil-2-tienil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	389,1	B	+	++	++
15	54	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(3-metil-2-tienil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	429,1	B	+	+	++
20	55	3-(3-(3-cloro-2-tienil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	409,1	B	+	+	++
25	56	3-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida	439,1	B	+	+	+
30	57	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	374,1	B	++	++++	++++
35	58	4-metil-3-(3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	412,1	B	++	++++	++++
40	59	N-ciclopropil-3-(3-(2,6-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida	457	B	+	+	+
45	60	N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	392,1	B	+	+++	+++
50	61	3-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	479,3	C	++	++	+++
55	62	N-ciclopropil-3-(3-(2,6-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida	439,2	B	+	+	+
60	63	3-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	421,1	B	+	+	+
65	64	N-ciclopropil-3-(3-(2,6-difluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida	423,2	B	+	+	+

ES 2 377 821 T3

5	65	N-ciclopropil-3-(3-(2,6-difluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida	405,2	B		+	+	+
	7	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(1-metiletil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	350,4	G		+	+++	+++
10	66	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(fenilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	384,4	G		+	++++	+++
15	67	N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-(3-(3-metil-2-tienil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	407,1	B			++	+++
20	68	2-fluoro-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(3-(3-metil-2-tienil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	447,2	B			+	+++
25	69	N-ciclopropil-3-(3-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida	455,2	B		+	+	++
30	70	5-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-2-fluoro-4-metilbenzamida	421,1	B		+	++	+++
35	71	5-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-2-fluoro-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	461,1	B			++	+++
40	72	5-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-2-fluoro-4-metilbenzamida	439,1	B			++	++
45	73	5-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-2-fluoro-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	479,1	B			+	++
50	74	N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(3-(2-(trifluorometil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	455,1	B		+	+	+
55	75	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(metil(fenil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	398,4	B		+	++	++++
60	76	N-ciclopropil-3-(3-(1,1-dimetiletil)-8-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida	380,7	B			++	+++
65	77	N-ciclopropil-3-(3-(1,1-dimetiletil)-8-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-	363	B			++	+++

ES 2 377 821 T3

	7-il)-4-metilbenzamida						
5	78	3-(3-(2-clorofenil)-8-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	417,2	B	++	++	++++
10	79	3-(3-(3-cloro-4-piridinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida	422,1	B	+	+	++
15	80	3-(3-(3-cloro-4-piridinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	404,1	B	+	+	++
20	81	3-(3-(2-cloro-6-metilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	417,2	B	+	+	+
25	82	N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(3-(2-metilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	401,1	B	+	+	+
30	83	N-ciclopropil-3-fluoro-5-(3-(2-fluoro-6-metilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida	419,1	B	+	+	+
35	84	N-ciclopropil-3-(3-(2-fluoro-6-metilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida	401,1	B	+		
40	85	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(2-(metiloxi)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	399,2	B	+		
45	86	N-ciclopropil-4-metil-3-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	389,2	B			
50	87	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	389,2	B		++	+++
55	88	carboxilato de 1,1-dimetiletil-2-3-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilfenil)carbonil)hidrazina	478,1	E			
60	5	3-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzohidrazida	378	E			

65

ES 2 377 821 T3

5	89	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(fenilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamide	383,2	B		+	+++	++++
10	90	2-cloro-5-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamide	437,1	B		++++	+++++	+++++
15	91	3-(3-(2-cloro-6-metilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamide	435,2	B		+	+	+
20	92	3-(3-(2,6-difluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-5-fluoro-N-3-il-oxazolil-4-metilbenzamide	450	C		+	+	+
25	6	3-(3-(2-clorofenil)-5-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamide	417,2	F		+	+	++
30	93	N-ciclopropil-3-(3-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamide	333,2	B		+	++	+++
35	94	3-(3-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamide	375,2	B		+	++	+++
40	95	3-(3-ciclopentil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamide	361,2	B		+	+	++
45	96	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(1-pirrolidinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamide	362,2	B		+	++	++++
50	97	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(tetraidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamide	377,2	B		+	++	+++
55	98	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(3s,5s,7s)-tricciclo[3,3.1,1-3,7]-dec-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-	427,2	B	+		++	+++
60	99	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-a)piridin-7-il)benzamide(1-piperidinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamide	376,2	B		+	++	++++

65

ES 2 377 821 T3

5	100	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(2-oxo-1-imidazolidinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	377,2	B		++++	+++++
10	101	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(4-morfolinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	378,2	B	++	+++	+++
15	102	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	361,1	B	+++	++++	++++
20	103	N-ciclopropil-3-(3-(2-etilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida	397,2	B	+	++	+++
25	104	N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(2-(trifluorometil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida	437,2	B	+	++	+++
30	105	N-ciclopropil-3-(3-(1,1-dimetiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida	349,2	B	+	++	++
35	106	3-(3-(2,6-difluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-3-isoxazolil-4-metilbenzamida	432,1	C	+	+	+
40	107	N-ciclopropil-3-(3-(1,1-dimetiletil)-8-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida	381	B		++	+++
45	108	N-ciclopropil-3-(3-(1,1-dimetiletil)-8-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida	362,9	B		++	+++

Leyenda de los datos:

“+++++” designa un valor de CI_{50} en el intervalo que comienza a partir de 1,0 μ M y que termina en 5,0 μ M;

“++++” designa un valor de CI_{50} en el intervalo que comienza a partir de 250 nM y que termina en 1,0 μ M;

“+++” designa un valor de CI_{50} en el intervalo que comienza a partir de 100 nM y que termina en 250 nM;

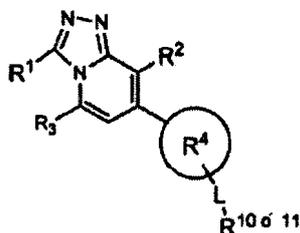
“++” designa un valor de CI_{50} en el intervalo que comienza a partir de 25 nM y que termina en 100 nM;

“+” designa un valor de CI_{50} de menos de 25 nM.

ES 2 377 821 T3

Los siguientes compuestos en las tablas 2 y 3 son ejemplos representativos adicionales de fórmula I, tal como se proporciona por la presente invención.

TABLA 2



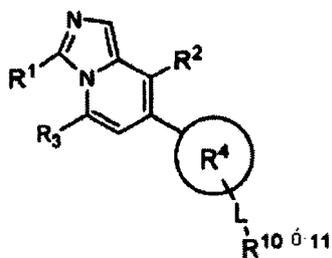
34	1-morfolinilo	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
35	1-piperazinilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
36	1-piperidinil	fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
37	ciclohexilo-N-	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
38	morfolin-(CH ₂) ₂ N-	2-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
39	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ N-	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
40	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ N-	fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
41	3-OH-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
42	3-amido-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
43	4-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
44	3-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
45	4N-CH ₃ -1-piperizinilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
46	2-Cl-fenilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
47	2-CH ₃ -fenilo	6-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
48	4-CH ₃ -fenilo	2-tiofeno	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
49	4-Cl-fenilo	3-tiofeno	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
50	3-Cl-fenilo	2-piridina	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
51	3-CH ₃ -fenilo	3-piridina	H	m-C(O)NH-	Metilo o

ES 2 377 821 T3

					ciclopropilo	
5	52	2-tiofeno	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
	53	3-tiofeno	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
10	54	2-piridina	fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
	55	1-morfolinilo	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
15	56	1-piperazinilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	57	1-piperidinilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
20	58	ciclohexil-N-	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	59	morfolin-(CH ₂) ₂ -N-	2-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	60	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
25	61	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	62	3-OH-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	63	3-amido-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
30	64	3-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	65	4-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
35	66	4N-CH ₃ -1-piperizinilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	67	2-Cl-fenilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
40	68	2-CH ₃ -fenilo	6-F-fenilo	H	m-c(O)NH-	etilo
	69	4-CH ₃ -fenilo	2-tiofeno	H	m-C(O)NH-	etilo
	70	4-Cl-fenilo	3-tiofeno	H	m-C(O)NH-	etilo
45	71	3-Cl-fenilo	2-piridina	H	m-C(O)NH-	etilo
	72	3-CH ₃ -fenilo	3-piridina	H	m-C(O)NH-	etilo
50	73	2-tiofeno	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	74	3-tiofeno	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	75	2-piridina	fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
55	76	1-morfolinilo	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
	77	1-piperazinilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
60	78	1-piperidinilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
	79	ciclohexil-N-	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
	80	morfolin-(CH ₂) ₂ -N-	2-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
65	81	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo

82	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
83	3-OH-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
84	3-amido-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
85	3-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
86	4-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
87	4N-CH ₃ -1-piperizinilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
88	2-Cl-fenilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
89	2-CH ₃ -fenilo	6-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
90	4-CH ₃ -fenilo	2-tiofeno	H	m-C(O)NH-	propilo
91	4-Cl-fenilo	3-tiofeno	H	m-C(O)NH-	propilo
92	3-Cl-fenilo	2-piridina	H	m-C(O)NH-	propilo
93	3-CH ₃ -fenilo	3-piridina	H	m-C(O)NH-	propilo
94	2-tiofeno	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
95	3-tiofeno	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
96	2-piridina	fenilo	H	m-c(O)NH-	propilo
97	4-F-fenilo	H	CH ₃	m-c(O)NH-	ciclopropilo

TABLA 3



N.º de ejemplo	R ¹	R ³	R ⁵	L	R ¹⁰ o R ¹¹
98	1-morfolinilo	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
99	1-piperazinilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
100	1-piperidinilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
101	ciclohexil-N-	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
102	morfolin-	2-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o

ES 2 377 821 T3

	(CH ₂) ₂ -N-				ciclopropilo	
5	103	(CH ₃) ₂ N- (CH ₂) ₂ -N-	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
	104	(C ₂ H ₅) ₂ N- (CH ₂) ₂ -N-	fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
10	105	3-OH-1- pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
	106	3-amido-1- pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
15	107	4-amido-1- piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
	108	3-amido-1- piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
20	109	4N-CH ₃ -1- piperizinilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
	110	2-Cl-fenilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
25	111	2-CH ₃ -fenilo	6-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
30	112	4-CH ₃ -fenilo	2-tiofeno	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
	113	4-Cl-fenilo	3-tiofeno	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
35	114	3-Cl-fenilo	2-piridina	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
40	115	3-CH ₃ -fenilo	3-piridina	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
	116	2-tiofeno	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
45	117	3-tiofeno	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
	118	2-piridina	fenilo	H	m-C(O)NH-	Metilo o ciclopropilo
50	119	1-morfolinilo	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	120	1-piperazinilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
55	121	1-piperidinilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	122	ciclohexil-N-	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
60	123	morfolino- (CH ₂) ₂ -N-	2-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	124	(CH ₃) ₂ N- (CH ₂) ₂ -N-	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
65						

ES 2 377 821 T3

5	125	(C ₂ H ₅) ₂ N- (CH ₂) ₂ -N-	fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	126	3-OH-1- pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
10	127	3-amido-1- pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	128	3-amido-1- piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
15	129	4-amido-1- piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	130	4N-CH ₃ -1- piperizinilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
20	131	2-Cl-fenilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	132	2-CH ₃ -fenilo	6-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
25	133	4-CH ₃ -fenilo	2-tiofeno	H	m-C(O)NH-	etilo
	134	4-Cl-fenilo	3-tiofeno	H	m-C(O)NH-	etilo
30	135	3-Cl-fenilo	2-piridina	H	m-C(O)NH-	etilo
	136	3-CH ₃ -fenilo	3-piridina	H	m-C(O)NH-	etilo
35	137	2-tiofeno	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	138	3-tiofeno	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
40	139	2-piridina	fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
	140	1-morfolinilo	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
45	141	1-piperazinilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
	142	1-piperidinilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
50	143	ciclohexil-N-	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
	144	morfolin- (CH ₂) ₂ -N-	2-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
55	145	(CH ₃) ₂ N- (CH ₂) ₂ -N-	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
	146	(C ₂ H ₅) ₂ N- (CH ₂) ₂ -N-	fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
60	147	3-OH-1- pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
	148	3-amido-1- pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
65	149	3-amido-1- piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
	150	4-amido-1-	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo

	piperidinilo				
5	151	4N-CH ₃ -1-piperizinilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH- propilo
	152	2-Cl-fenilo	fenilo	H	m-C(O)NH- propilo
10	153	2-CH ₃ -fenilo	6-F-fenilo	H	m-C(O)NH- propilo
	154	4-CH ₃ -fenilo	2-tiofeno	H	m-C(O)NH- propilo
	155	4-Cl-fenilo	3-tiofeno	H	m-C(O)NH- propilo
15	156	3-Cl-fenilo	2-piridina	H	m-C(O)NH- propilo
	157	3-CH ₃ -fenilo	3-piridina	H	m-C(O)NH- propilo
20	158	2-tiofeno	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH- propilo
	159	3-tiofeno	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH- propilo
	160	2-piridina	fenilo	H	m-C(O)NH- propilo
25	161	4-F-fenilo	H	CH ₃	m-C(O)NH- ciclopropilo

30 Aunque los ejemplos descritos anteriormente proporcionan procedimientos para sintetizar compuestos de fórmula I y II, debe apreciarse que pueden utilizarse otros métodos para preparar tales compuestos. Pueden usarse métodos que implican el uso de grupos protectores. Particularmente, si uno o más grupos funcionales, por ejemplo grupos carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto están o necesitan estar protegidos en la preparación de los compuestos de la invención, porque no está previsto que tomen parte en una transformación química o reacción específica, pueden usarse diversos grupos protectores convencionales conocidos. Pueden usarse grupos protectores normalmente utilizados en la síntesis de compuestos naturales y sintéticos, incluyendo péptidos, ácidos nucleicos, derivados de los mismos y azúcares, que tienen múltiples centros reactivos, centros quirales y otros sitios potencialmente susceptibles a los reactivos y/o condiciones de la reacción.

40 La protección de grupos funcionales mediante grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de eliminación (denominadas comúnmente "desprotección") se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia convencionales, tales como J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, Londres y Nueva York (1973), en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York (1981), en The Peptides, volumen 3, E. Gross y J. Meienhofer editors, Academic Press, Londres y Nueva York (1981), en Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Houben Weilo, 4ª edición, volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974), en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, Aminosäuren, Peptide, Proteine (Amino Acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel (1982), y en Jochen Lehmann, Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

50 Pueden prepararse sales de un compuesto de la invención que tiene un grupo que forma sal de una manera convencional o una manera conocida para personas expertas en la técnica. Por ejemplo, pueden obtenerse sales de adición de ácido de compuestos de la invención mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo un dihalogenuro) puede convertirse también en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); esto puede hacerse mediante calentamiento para dar una masa fundida, o por ejemplo mediante calentamiento como un sólido bajo un alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de desde 50°C hasta 170°C, expeliéndose una molécula del ácido por molécula del compuesto.

60 Pueden convertirse habitualmente sales de ácido en compuestos de base libre, por ejemplo tratando la sal con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, normalmente carbonato de potasio o hidróxido de sodio. Formas de sal a modo de ejemplo y su preparación se describen en el presente documento en la sección de definiciones de la solicitud.

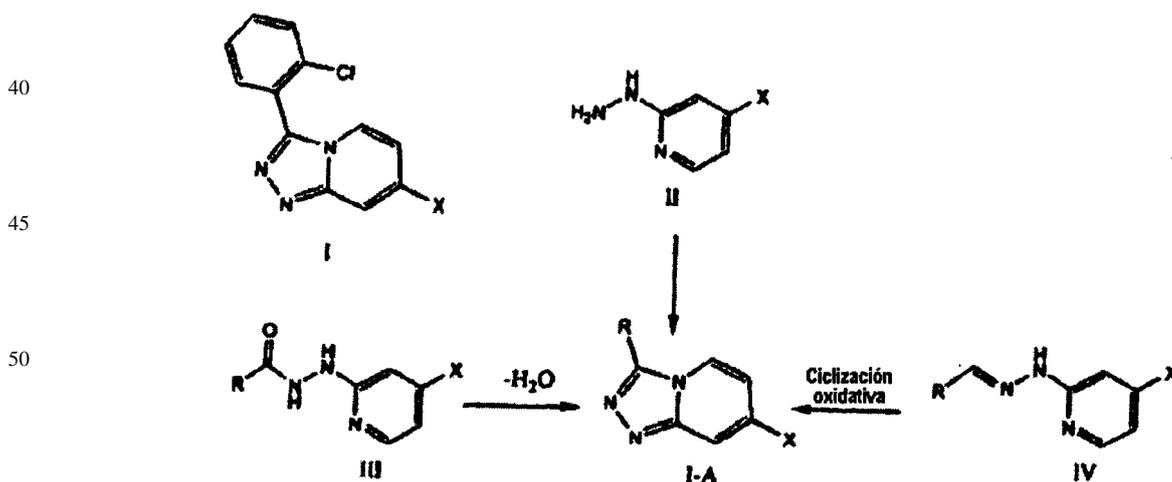
65 Todos los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción conocidas, ventajosamente en las descritas en el presente documento, o bien en ausencia o bien en presencia (habitualmente) de disolventes o diluyentes. Tal como apreciarán los expertos habituales en la técnica, los disolventes deben ser inertes con respecto a, y deben poder disolver, los materiales de partida y otros reactivos usados. Los disol-

ventes deben poder solubilizar parcial o completamente los reactivos en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes neutralizantes, por ejemplo intercambiadores iónicos, normalmente intercambiadores catiónicos por ejemplo en forma de H^+ . La capacidad del disolvente para permitir y/o influir en el progreso o velocidad de la reacción depende generalmente del tipo y las propiedades del/de los disolvente(s), las condiciones de reacción
 5 incluyendo temperatura, presión, condiciones atmosféricas tales como en una atmósfera inerte bajo argón o nitrógeno, y la concentración, y de los propios reactivos.

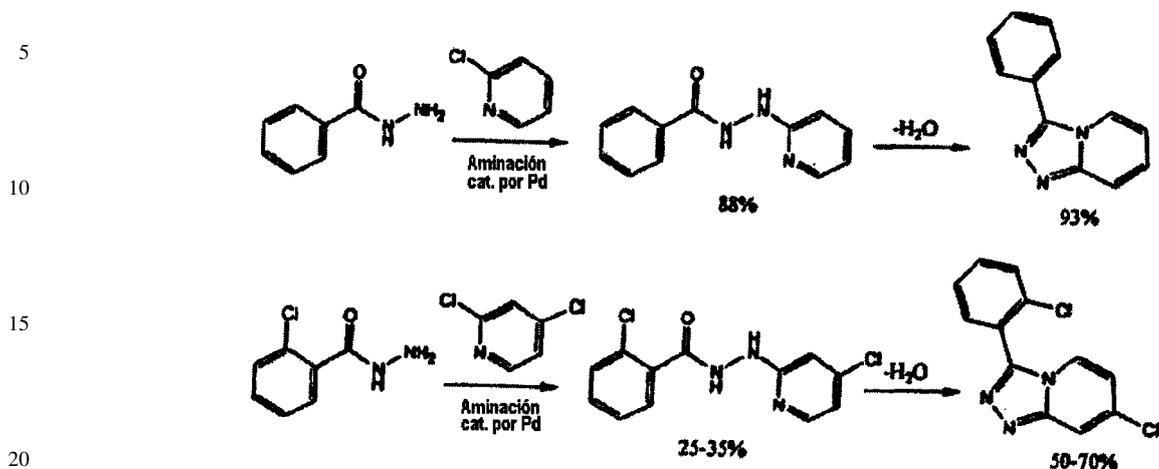
Los disolventes adecuados para realizar reacciones para sintetizar compuestos de la invención incluyen, sin limitación, agua; ésteres, incluyendo alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, acetato de etilo; éteres incluyendo éteres alifáticos, por ejemplo Et_2O y dimetil éter de etilenglicol o éteres cíclicos, por ejemplo THF; hidrocarburos aromáticos líquidos, incluyendo benceno, tolueno y xileno; alcoholes, incluyendo $MeOH$, $EtOH$, 1-propanol, $IPOH$, n- y t-butanol; nitrilos incluyendo CH_3CN ; hidrocarburos halogenados, incluyendo CH_2Cl_2 , $CHCl_3$ y CCl_4 ; amidas de ácido incluyendo DMF ; sulfóxidos, incluyendo $DMSO$; bases, incluyendo bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina; ácidos carboxílicos, incluyendo ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo, $AcOH$;
 15 ácidos inorgánicos incluyendo HCl , HBr , HF , H_2SO_4 y similares; anhídridos de ácidos carboxílicos, incluyendo anhídridos de ácido de alcano inferior, por ejemplo, anhídrido acético; hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, incluyendo ciclohexano, hexano, pentano, isopentano y similares, y mezclas de estos disolventes, tales como combinaciones de disolventes puramente orgánicos, o combinaciones de disolventes que contienen agua, por ejemplo disoluciones acuosas. Estos disolventes y mezclas de disolventes pueden usarse también en el "tratamiento final" de la reacción así como en el procesamiento de la reacción y/o el aislamiento del/de los producto(s) de reacción, tal como en cromatografía.

La invención abarca además compuestos "intermedios", incluyendo estructuras producidas a partir de los procedimientos sintéticos descritos, ya estén aislados o no, antes de obtener el compuesto finalmente deseado. Estructuras que resultan de llevar a cabo etapas a partir de un material de partida transitorio, estructuras que resultan de la divergencia del/de los método(s) descrito(s) en cualquier fase y estructuras que forman materiales de partida en las condiciones de reacción son todas "productos intermedios" incluidos en la invención. Además, estructuras producidas usando materiales de partida en forma de un derivado reactivo o sal, o producidas mediante un compuesto que puede obtenerse por medio del procedimiento según la invención y estructuras que resultan del procesamiento de los compuestos de la invención *in situ* están también dentro del alcance de la invención.
 30

Por ejemplo, pueden prepararse generalmente elementos estructurales de triazolopiridina o productos intermedios I mediante una ruta de ciclización oxidativa o deshidratación a partir de una heteroarilhidrazina adecuadamente derivatizada del tipo II, III o IV.
 35



Otro enfoque puede ser:

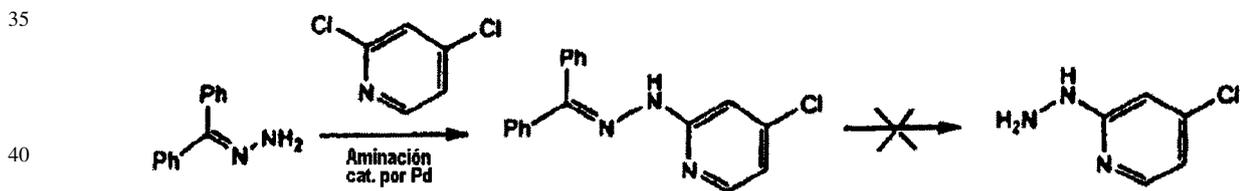


25

Esto funciona bien para el ejemplo no sustituido anterior. Sin embargo, cuando se intenta este método con parejas de acoplamiento más funcionalizadas, tal como el material sustituido con cloro ilustrado anteriormente, se introducen problemas de regioselectividad, oligomerización y reactividad adicionales que necesitan superarse para ser más eficaz.

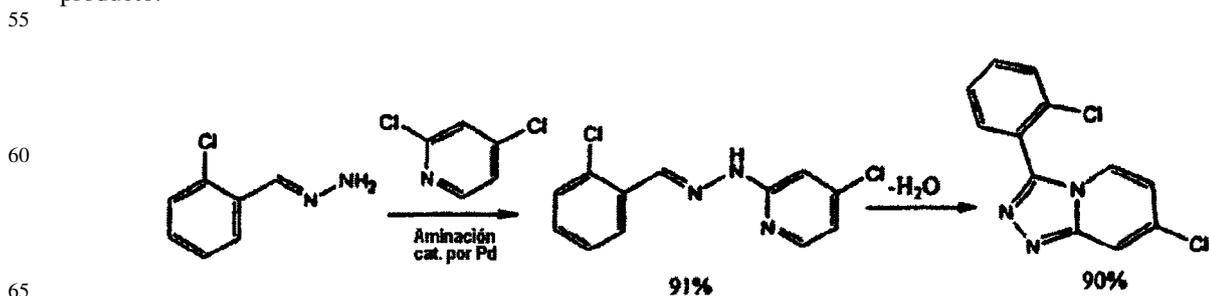
30

Aún otro enfoque para preparar productos intermedios III o IV (véase el esquema a continuación), puede ser por medio de la arilación de benzofenona hidrazona (véase Mauger, C; Mignani, G. *Synthetic Comm.* 2006, 36, 1123-1129), liberación de un producto intermedio II, seguido por la derivatización adecuada para producir III o IV. Una reacción de arilación catalizada por paladio usando 2,4-dicloropiridina produjo el 2-regioisómero como único producto. Sin embargo, la conversión a la hidrazina correspondiente falló.



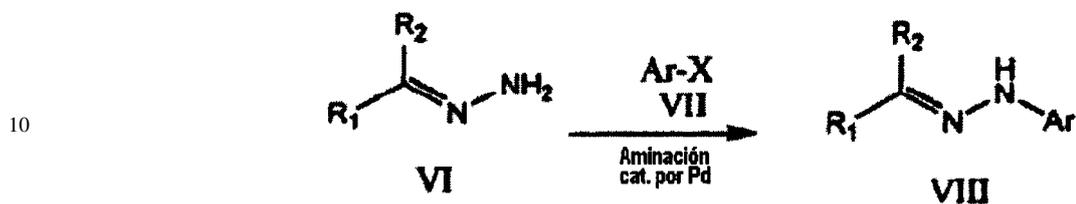
45

Debido a los problemas asociados con los métodos anteriores de preparación de un producto intermedio de triazolo-piridina, se intentó un nuevo método. Este método permite la preparación de productos intermedios IV por medio de una N-arilación catalizada por paladio de una aldehído hidrazona usando 2,4-dicloropiridina (véase el esquema a continuación). Más específicamente, puede prepararse 2-clorobenzaldehído hidrazona según un procedimiento ligeramente modificado descrito Shastin *et al*, *Tetrahedron* 2000, 56, 6557-6563. Sorprendente e inesperadamente, un acoplamiento limpio de 2-clorobenzaldehído hidrazona y 2,4-dicloropiridina produjo el producto IV de N-arilación, en condiciones de Pd(dppf)Cl₂ ~1% en moles, ~1,5 equivalentes de K₂CO₃, disolvente adecuado tal como tolueno y calor, tal como ~100°C, durante un periodo de tiempo adecuado, tal como aproximadamente 18 horas. Este método reveló una regioselectividad significativamente mejorada u óptima de la reacción, y rendimientos mejorados del producto.



Este método recién descubierto puede aplicarse más generalmente también. Por ejemplo, se contempla que pueden prepararse arilhidrazinas tal como sigue, de manera eficaz con buenos rendimientos. Las condiciones catalizadas por Pd son iguales o similares a las usadas anteriormente.

5



15

Ar = arilo o heteroarilo;

X es un halógeno; y

20

R₁ es arilo, heteroarilo;

R₂ es H, alquilo

25

Además, generalmente, este método puede usarse para preparar los siguientes compuestos y productos intermedios.

30



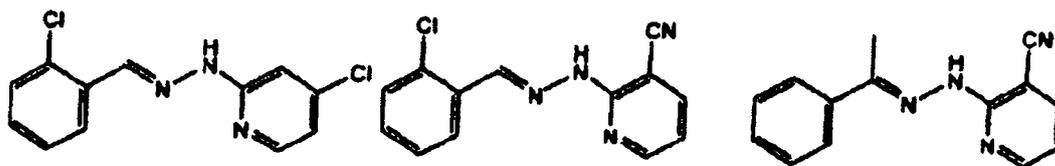
35

Ar = arilo o heteroarilo

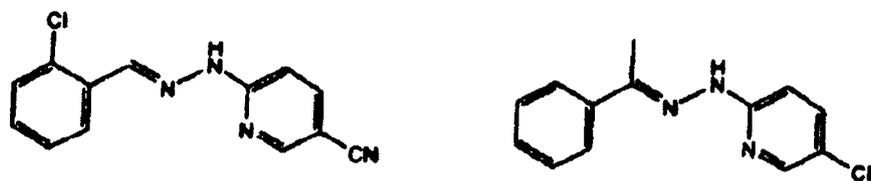
40

Algunos de los productos intermedios que se han obtenido usando este método más eficaz incluyen

45



50



55

60

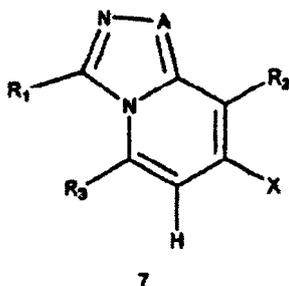
Nuevos materiales de partida y/o productos intermedios, así como procedimientos para la preparación de los mismos, son asimismo el objeto de esta invención. En realizaciones selectas, se usan tales materiales de partida y condiciones de reacción así seleccionadas para obtener el/los compuesto(s) deseado(s).

65

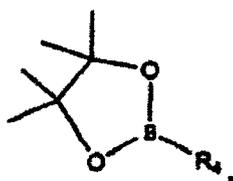
Los materiales de partida de la invención o bien se conocen, están disponibles comercialmente o bien pueden sintetizarse en analogía a o según métodos que se conocen en la técnica. Muchos materiales de partida pueden prepararse según procedimientos conocidos y, en particular, pueden prepararse usando procedimientos descritos en los ejemplos. En la síntesis de materiales de partida, pueden protegerse grupos funcionales con grupos protectores adecuados cuando sea necesario. Se describieron anteriormente grupos protectores, su introducción y eliminación.

En la síntesis de un compuesto de fórmulas I y II según un procedimiento deseado, las etapas pueden realizarse en un orden adecuado para preparar el compuesto, incluyendo un procedimiento descrito en el presente documento o mediante un orden alterno de etapas descrito en el presente documento, y pueden ir precedidas, o seguidas, por etapas de protección/desprotección adicionales según sea necesario. Los procedimientos pueden usar además condiciones de reacción apropiadas, incluyendo disolventes inertes, reactivos adicionales, tales como bases (por ejemplo, LDA, DIEA, piridina, K_2CO y similares), catalizadores y formas de sal de los anteriores. Los productos intermedios pueden aislarse o producirse *in situ*, con o sin purificación. Se conocen en la técnica métodos de purificación e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (fase líquida y gaseosa, y similares) extracción, destilación, trituración, HPLC de fase inversa y similares. Condiciones de reacción tales como temperatura, duración, presión y atmósfera (gas inerte, ambiente) son conocidas en la técnica y pueden ajustarse según sea apropiado para la reacción. Se conocen en la técnica transformaciones de química sintética y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos inhibidores descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, los descritos en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky y A. Pozharski, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2ª edición (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlín Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2ª edición, Wiley-VCH, (1997); y L. Paquette, editor, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

En una realización, la presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula I o II, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 7,

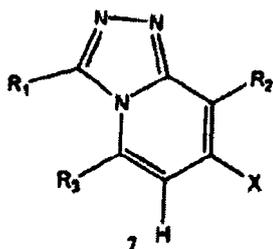


en el que A, R^1 , R^2 y R^3 son tal como se definen en el presente documento en las fórmulas I o II y X es un halógeno tal como un bromuro, con un ácido borónico que tiene una fórmula general



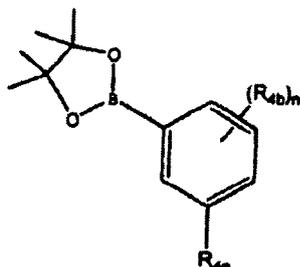
en la que R^4 se define en el presente documento, para preparar un compuesto de fórmula I o II.

En otra realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula II, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 7,



ES 2 377 821 T3

en la que A, R¹, R² y R³ son tal como se definen en el presente documento y X es un halógeno, con un ácido



borónico que tiene una fórmula general

en la que R^{4a}, R^{4b} y son tal como se definen en el presente documento, para preparar un compuesto de fórmula II.

, en la que R^{4a}, R^{4b} y son tal como se definen en

Los compuestos de la presente invención pueden presentar, en general, uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden existir en forma de isómeros ópticos incluyendo, sin limitación, racematos y mezclas racémicas, mezclas escalémicas, enantiómeros únicos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas las formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas, mediante tratamiento con un ácido o base ópticamente activo. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico y luego la separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguido por liberación de las bases ópticamente activas a partir de estas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y luego hidrolizarse para suministrar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención pueden obtenerse asimismo usando materiales de partida ópticamente activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Los compuestos de esta invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas. La invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento.

Los compuestos también pueden producirse en formas isoméricas de dobles enlaces cis o trans o E o Z. Todas estas formas isoméricas de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención.

Pueden unirse sustituyentes en restos de anillo (por ejemplo, fenilo, tienilo, etc.) a átomos específicos, mediante lo cual se pretende que estén fijados a ese átomo, o pueden dibujarse sin unir a un átomo específico, mediante lo cual se pretende que estén unidos a cualquier átomo disponible que no esté ya sustituido con un átomo distinto de H (hidrógeno).

Los compuestos de esta invención pueden contener sistemas de anillos heterocíclicos unidos a otro sistema de anillos. Tales sistemas de anillos heterocíclicos pueden unirse a través de un átomo de carbono o un heteroátomo en el sistema de anillos.

Los compuestos de la invención pueden modificarse agregando funcionalidades apropiadas para potenciar propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones se conocen en la técnica e incluyen las que aumentan la penetración biológica en un compartimiento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción. A modo de ejemplo, un compuesto de la invención puede modificarse para incorporar un grupo hidrófobo o resto "graso" en un intento por potenciar el paso del compuesto a través de una membrana hidrófoba, tal como una pared celular.

Estas descripciones detalladas se encuentran dentro del alcance, y sin/en para mostrar a modo de ejemplo los procedimientos sintéticos generales descritos anteriormente que forman parte de la invención. Estas descripciones detalladas se presentan para fines ilustrativos sólo y no se prevén como una restricción en el alcance de la invención.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención (fórmulas I y II) varían con el cambio estructural, en general, la actividad que presentan los compuestos de fórmulas I y II puede demostrarse tanto *in vitro* como *in vivo*. Particularmente, las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante varios ensayos farmacológicos *in vitro*. Los siguientes ensayos farmacológicos mostrados a modo de ejemplo se han llevado a cabo con los compuestos según la invención. Se encontró que los compuestos de la invención inhibían la actividad de diversas enzimas cinasas, incluyendo, sin limitación, la cinasa receptora p38 a dosis inferiores a 25 μ M.

Evaluación biológica

Se usaron los siguientes ensayos para caracterizar la capacidad de compuestos de la invención para inhibir la producción de TNF- α y citocinas de interleucina, incluyendo IL-1, IL-1- β , IL-6 e IL-8. El segundo ensayo puede usarse para medir la inhibición de TNF- α y/o IL-1- β en ratones tras la administración oral de los compuestos de prueba. El tercer ensayo, un ensayo *in vitro* de inhibición de la unión a glucagón, puede usarse para caracterizar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la unión a glucagón. El cuarto ensayo, un ensayo *in vitro* de la actividad de inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), puede usarse para caracterizar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir COX-1 y/o COX-2.

Ensayo enzimático HTRF in vitro de p38

Los compuestos de la invención pueden someterse a prueba para determinar sus afinidades respectivas por la proteína p38 usando un ensayo convencional de actividad enzimática *in vitro* de p38. Por ejemplo, puede usarse un ensayo HTRF de P38-alfa para medir la actividad de fosforilación *in vitro* de la proteína, y analizarse los datos usando técnicas de fluorimetría resuelta en el tiempo (FRET). Un ensayo HTRF de p38 es tal como sigue. El tampón de reacción cinasa para ensayos HTRF de p38 α , p38 β , p38 δ y p38 γ consiste en Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, BSA 0,1 mg/ml, Na₃VO₄ 100 μ M y DTT 0,5 mM. El tampón de detección de HTRF contiene HEPES 100 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, BSA al 0,1%, Tween-20 al 0,05% y EDTA 10 mM. Se disolvió cada compuesto en 100% de DMSO y se diluyó en serie (3 veces, 10 puntos) en una placa de microtitulación de 96 pocillos de polipropileno (placa de fármaco). La concentración de partida final del compuesto en los ensayos enzimáticos de p38 α y p38 β era de aproximadamente 1 μ M. La concentración de partida final de cada compuesto en los ensayos enzimáticos de p38 δ y p38 γ era de aproximadamente 10 μ M. Se llevaron a cabo las reacciones cinasa de p38 α , p38 β , p38 δ y p38 γ en una placa de ensayo de fondo redondo negra de 96 pocillos en un volumen total de 30 μ l de tampón de reacción cinasa. Se mezcló una concentración apropiada de enzima purificada y activada (humana recombinante) con la concentración indicada de ATP y GST-ATF2-Avitag 100 nM, en presencia o ausencia (control de HI) de cada compuesto. En ausencia de enzima, se midió el fondo como control de LO. Los controles de HI y los controles de LO contenían sólo DMSO. Se dejó incubar la reacción durante 1 hora a TA. Se terminó la reacción cinasa y se reveló fosfo-ATF2 mediante la adición de 30 μ l de tampón de detección de HTRF complementado con Eu-anti-pTP 0,1 nM y SA-APC 4 nM. Tras 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, se leyó la placa de ensayo en un lector de placas Discovery. Se excitaron los pocillos con luz a 320 nm coherente y se determinó la razón de emisiones retrasadas (50 ms tras la excitación) a 620 nm (fluorescencia del europio nativo) y 665 nm (fluorescencia del europio transferido a alofocianina, un índice de la fosforilación del sustrato) (Park *et al.* 1999). Se analizaron los datos resultantes tomando la proporción de sustrato fosforilado en la reacción cinasa en presencia de cada compuesto individual y comparándola con el fosforilado en presencia de vehículo de DMSO solo (control de HI). Se calcularon los datos usando la fórmula: % de control (POC) = (compuesto - LO promedio)/(HI promedio - LO promedio)*100. Se ajustaron los datos (que consistían en la concentración de POC e inhibidor en μ M) a una ecuación de 4 parámetros ($y = A + ((B-A)/(1 + ((x/C)^D))$), en la que A es el valor de y mínimo (POC), B es la y máxima (POC), C es la x (concentración de compuesto) en el punto de inflexión y D es el factor de pendiente, usando un algoritmo de regresión no lineal de Levenburg-Marquardt. Se estimó la constante de inhibición (Ki) del inhibidor a partir de la CI₅₀ (concentración de compuesto en el punto de inflexión C) usando la ecuación de Cheng-Prusoff: $Ki = CI_{50}/(1+S/Km)$, en la que S es la concentración de sustrato de ATP y Km es la constante de Michaelis para el ATP tal como se determina experimentalmente. Se expresaron todos los resultados como la media \pm el error estándar de la media. Se realizaron la adquisición de datos y algoritmo de regresión no lineal usando el software Activity Base v5.2 y XLfit v4.1 respectivamente. Puede obtenerse información adicional del ensayo en Park YW, Cummings RT, Wu L, *et al.* Homogeneous Proximity Tyrosine Kinase Assays: Scintillation Proximity Assay versus Homogeneous Time-Resolved Fluorescence. Analytical Biochemistry. 1999; 269: 94-104. Se proporcionan datos biológicos (intervalos de valor de CI₅₀ - μ M) para este ensayo para compuestos de ejemplo en la tabla 1.

*Ensayo de producción de TNF por monocitos activados con lipopolisacárido**Aislamiento de monocitos*

Se evaluaron compuestos de prueba *in vitro* para determinar la capacidad para inhibir la producción de TNF por monocitos activados con lipopolisacárido bacteriano (LPS). Se obtuvieron leucocitos de fuente residual recientes (un subproducto de la plaquetoféresis) de un banco de sangre local, y se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) mediante centrifugación en gradiente de densidad en Ficol-Paque Plus (Pharmacia). Se suspendieron las PBMC a 2×10^6 /ml en DMEM complementado para contener el 2% de FCS, 10 mM, glutamato 0,3 mg/ml, penicilina G 100 U/ml y sulfato de estreptomycinina 100 mg/ml (medios completos). Se sembraron en placa las células en placas de cultivo de 96 pocillos de fondo plano Falcon (200 μ l/pocillo) y se cultivaron durante la noche a 37°C y el 6% de CO₂. Se eliminaron las células no adherentes lavando con 200 μ l/pocillo de medio reciente. Se repusieron los pocillos que contenían células adherente (~70% de monocitos) con 100 μ l de medio reciente.

Preparación de disoluciones madre de compuestos de prueba

Se disolvieron los compuestos de prueba en DMZ. Se prepararon disoluciones madre de compuestos a una concentración inicial de 10-50 μ M. Se diluyeron inicialmente las disoluciones madre hasta 20-200 μ M en medios completos. Se prepararon entonces nueve diluciones en serie de dos veces de cada compuesto en medio completo.

ES 2 377 821 T3

Tratamiento de células con compuestos de prueba y activación de la producción de TNF con lipopolisacárido

Se añadieron cien microlitros de cada compuesto de prueba a pocillos de microtitulación que contenían monocitos adherentes y 100 μ l de medio completo. Se cultivaron los monocitos con compuestos de prueba durante 60 min. momento en el que se añadieron a cada pocillo 25 μ l de medio completo que contenía lipopolisacárido 30 ng/ml de *E. coli* K532. Se cultivaron las células unas 4 h adicionales. Entonces se retiraron los sobrenadantes de cultivo y se cuantificó la presencia de TNF en los sobrenadantes usando un ELISA.

ELISA de TNF

Se recubrieron durante la noche placas de ELISA Corning High Binding de 96 pocillos, de fondo plano (4°C) con 150 μ l/pocillo de AcM murino anti-TNF- α humano 3 μ g/ml (R&D Systems n.º MAB210). Entonces se bloquearon los pocillos durante 1 h a temperatura ambiente con 200 μ l/pocillo de tampón de ELISA libre de CaCl₂ complementado para contener BSA 20 mg/ml (tampón de ELISA convencional: NaCl 20 mM, 150 mM, CaCl₂ 2 mM, timerosal 0,15 mM, pH 7,4). Se lavaron las placas y se repusieron con 100 μ l de sobrenadantes de prueba (diluidos 1:3) o patrones. Los patrones consistían en once diluciones en serie de 1,5 veces de una disolución madre de TNF humano recombinante 1 ng/ml (R&D Systems). Se incubaron las placas a temperatura ambiente durante 1 h en un agitador orbital (300 rpm), se lavaron y se repusieron con 100 μ l/pocillo de anticuerpo de cabra anti-TNF- α humano 0,5 μ g/ml (R&D systems n.º AB-210-NA) biotinilado a una razón 4:1. Se incubaron las placas durante 40 min., se lavaron y se repusieron con 100 μ l/pocillo de estreptavidina conjugada con fosfatasa alcalina (Jackson ImmunoResearch n.º 016-050-084) a 0,02 μ g/ml. Se incubaron las placas 30 min., se lavaron y se repusieron con 200 μ l/pocillo de fosfato de p-nitrofenilo 1 mg/ml. Tras 30 min., se leyeron las placas a 405 nm en un lector de placas V_{max}.

Análisis de datos

Se ajustaron los datos de curvas patrón a un polinomio de segundo orden y se determinaron las concentraciones de TNF- α desconocidas a partir de su DO resolviendo esta ecuación para la concentración. Entonces se representaron gráficamente las concentraciones de TNF frente a la concentración de compuesto de prueba usando un polinomio de segundo orden. Entonces se usó esta ecuación para calcular la concentración de compuestos de prueba que provocaba una reducción del 50% en la producción de TNF. Se presentan en la tabla 1 datos de prueba para compuestos a modo de ejemplo en el ensayo de monocitos de sangre completa (liberación de TNF inducida por LPS).

También puede demostrarse que los compuestos de la invención inhiben la liberación inducida por LPS de IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 a partir de monocitos midiendo las concentraciones de IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. De una manera similar al ensayo descrito anteriormente que implica la liberación inducida por LPS de TNF- α a partir de monocitos, también puede demostrarse que los compuestos de esta invención inhiben la liberación inducida por LPS de IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 a partir de monocitos midiendo las concentraciones de IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por tanto, los compuestos de la invención pueden reducir niveles elevados de TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8. La reducción de los niveles elevados de estas citocinas inflamatorias hasta niveles basales o inferiores es favorable en el control, ralentización de la progresión y alivio de muchos estados patológicos. Todos los compuestos son útiles en los métodos de tratamiento de estados patológicos en los que TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 desempeñan un papel hasta el grado completo de la definición de enfermedades mediadas por TNF- α descritas en el presente documento.

Ensayo de producción de TNF por células THP1 activadas con lipopolisacárido

Se resuspenden células THP1 en medios THP1 recientes (RPMI 1640, 10% de FBS inactivado con calor, 1XPGS, 1XNEAA, más β ME 30 μ M) a una concentración de 1E6/ml. Se siembran en placa cien microlitros de células por pocillo en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos de poliestireno. Se prepara un microgramo por ml de LPS bacteriano en medios THP1 y se transfiere a los pocillos. Se disuelven los compuestos de prueba en el 100% de DMSO y se diluyen en serie 3 veces en una placa de microtitulación de 96 pocillos de polipropileno (placa de fármaco). Los pocillos de control de HI y control de LO contienen sólo DMSO. Se transfieren un microlitro de compuesto de prueba de la placa de fármaco seguido por 10 μ l de LPS a la placa de células. Se inducen las células tratadas para que sintetizen y secreten TNF- α a 37°C durante 3 h. Se transfieren cuarenta microlitros de medios condicionados a una placa de polipropileno de 96 pocillos que contiene 110 μ l de tampón ECL (Tris-HCl 50 mM pH 8,0, NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,05%, NaN₃ al 0,05% y FBS al 1%) complementado con Ac monoclonal MAB610 0,44 nM (R&D Systems), Ac policlonal rutenilado AF210NA 0,34 nM (R&D Systems) y Dynabeads de oveja anti-ratón M280 44 μ g/ml (Dyna). Tras una incubación de 2 h a temperatura ambiente con agitación, se lee la reacción en el instrumento ECL M8 (IGEN Inc.). Se aplica un voltaje bajo a los complejos inmunitarios de TNF- α rutenilados, que en presencia de TPA (el componente activo en Origlo), da como resultado una reacción redox cíclica que genera luz a 620 nM. Se calcula cantidad de TNF- α secretado en presencia de compuesto en comparación con aquélla en presencia de vehículo de DMSO solo (control de HI) usando la fórmula: % de control (POC) = (comp. - LO promedio)/(HI promedio - LO promedio)*100. Se ajustan los datos (que consisten en la concentración de POC e inhibidor en μ M) a una ecuación de 4 parámetros ($y = A + ((B-A)/(1 + ((x/C)^D))$), en la que A es el valor de y mínimo (POC), B es la y máxima (POC), C es la x (concentración de comp.) en el punto de inflexión y D es el factor de pendiente) usando un algoritmo de regresión no lineal de Levenberg-Marquardt. Se presentan en la tabla 1 datos de prueba para compuestos a modo de ejemplo en el ensayo de producción de TNF celular por THP-1.

ES 2 377 821 T3

Inhibición de la producción de TNF- α inducida por LPS en ratones

Se dosifica a ratones DBA/1LACJ macho con vehículo o compuestos de prueba en un vehículo (consistiendo el vehículo en tragacanto al 0,5% en HCl 0,03 N) 30 min. antes de la inyección de lipopolisacárido (2 mg/kg, i.v.).
5 Noventa minutos tras la inyección de LPS, se recoge sangre y se analiza el suero mediante ELISA para determinar los niveles de TNF- α .

Puede demostrarse que los compuestos de la invención tienen propiedades antiinflamatorias en modelos animales de inflamación, incluyendo edema de pata por carragenanos, artritis inducida por colágeno y artritis por, tales como el modelo de edema de pata por carragenanos (C. A. Winter *et al.*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111:544 (1962); K. F. Swingle, en R. A. Scherrer y M. W. Whitehouse, Eds., Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology, 13(ii):33, Academic, Nueva York (1974) y artritis inducida por colágeno (D. E. Trentham *et al.*, J. Exp. Med., 146:857 (1977); J. S. Courtenay, Nature (New Biol.), 283:666 (1980)).

15 *Examen de la unión a ¹²⁵I-glucagón con células CHO/hGLUR*

El ensayo se describe en el documento WO 97/16442, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

20 *Reactivos*

Los reactivos pueden prepararse tal como sigue: (a) preparar o-fenantrolina 1 M reciente (Aldrich) (etanol 198,2 mg/ml); (b) preparar DTT 0,5 M reciente (Sigma); (c) mezcla de inhibidores de proteasas (1000X): 5 mg de leupeptina, 10 mg de benzamidina, 40 mg de bacitracina y 5 mg de inhibidor de tripsina de soja por ml de DMSO y almacenar alícuotas a -20°C; (d) glucagón humano 250 μ M (Península): solubilizar un vial de 0,5 mg en 575 μ l de ácido acético 0,1 N (1 μ l produce una concentración final de 1 μ M en un ensayo para determinar la unión no específica) y almacenar en alícuotas a -20°C; (e) tampón de ensayo: Tris 20 mM (pH 7,8), DTT 1 mM y o-fenantrolina 3 mM; (f) tampón de ensayo con BSA 0,1% (para la dilución del marcador sólo; el 0,01% final en el ensayo): 10 μ l de BSA al 10% (inactivada con calor) y 990 μ l de tampón de ensayo; (g) ¹²⁵I-glucagón (NEN, calidad de receptor, 2200 Ci/mmol): diluir hasta 50.000 cpm/25 μ l en tampón de ensayo con BSA (concentración final de aproximadamente 50 pM en el ensayo).

Recogida de células CHO/hGLUR para el ensayo

35 1. Eliminar los medios del frasco confluyente, entonces enjuagar una vez cada uno con PBS (libre de Ca, Mg) y fluido de disociación libre de enzimas (Specialty Media, Inc.).

2. Añadir 10 ml de fluido de disociación libre de enzimas y mantener durante aproximadamente 4 min. a 37°C.

40 3. Golpear suavemente las células libres, triturarlas, tomar una alícuota para el recuento y centrifugar el resto durante 5 min. a 1000 rpm.

4. Resuspender el sedimento en tampón de ensayo a 75000 células por 100 μ l.

45 Pueden usarse preparaciones de membrana de células CHO/hGLUR en lugar de células completas en el mismo volumen de ensayo. Se determina la concentración de proteína final de una preparación de membrana en una base por lote.

Ensayo

50 La determinación de la inhibición de la unión a glucagón puede llevarse a cabo midiendo la reducción de la unión a glucagón I¹²⁵ en presencia de compuestos de fórmula I. Los reactivos se combinan tal como sigue:

	Compuesto/vehículo	Glucagón 250 μ M	¹²⁵ I-glucagón	Células CHO/hGLUR	
55	Unión total	--/5 μ l	--	25 μ l	100 μ l
60	+ compuesto	5 μ l/--	--	25 μ l	100 μ l
	Unión no específica	--/5 μ l	1 μ l	25 μ l	100 μ l

65 Se incuba la mezcla durante 60 min. a 22°C en un agitador a 275 rpm. Se filtra la mezcla sobre una esterilla filtrante GF/C empapada previamente (polietilimina (PEI) al 0,5%) usando un colector Innotech o colector Tomtec con cuatro lavados de tampón Tris 20 mM enfriado con hielo (pH 7,8). Se determina la radiactividad en los filtros mediante un contador de centelleo gamma.

ES 2 377 821 T3

Por tanto, puede demostrarse también que los compuestos de la invención inhiben la unión de glucagón a receptores de glucagón.

Ensayo de actividad de la enzima ciclooxigenasa

5 La línea celular de leucemia monocítica humana, THP-1, diferenciada mediante exposición a ésteres de forbol expresa sólo COX-1; la línea celular de osteosarcoma humana 143B expresa predominantemente COX-2. Se cultivan de manera rutinaria células THP-1 en medios completos RPMI complementado con el 10% de FBS y se cultivan células de osteosarcoma humanas (HOSC) en medios esenciales mínimos complementados con el 10% de suero bovino fetal (MEM-10% de FBS); todas las incubaciones de células son a 37°C en un entorno humidificado que contiene un 5% de CO₂.

Ensayo de COX-1

15 En la preparación para el ensayo de COX-1, se hacen crecer células THP-1 hasta la confluencia, se dividen 1:3 en RPMI que contiene el 2% de FBS y 12-miristato-13-acetato de forbol 10 mM (TPA), y se incuban durante 48 h en un agitador para prevenir la unión. Se sedimentan las células y se resuspenden en solución salina tamponada de Hank (HBS) a una concentración de 2,5 x 10⁶ células/ml y se siembran en placa en placas de cultivo de 96 pocillos a una densidad de 5 x 10⁵ células/ml. Se diluyen los compuestos de prueba en HBS y se añaden a la concentración final deseada y se incuban las células durante unas 4 horas adicionales. Se añade ácido araquidónico a una concentración final de 30 mM, se incuban las células durante 20 minutos a 37°C y se determina la actividad enzimática tal como se describe a continuación.

Ensayo de COX-2

25 Para el ensayo de COX-2, se tripsinizan HOSC subconfluentes y se resuspenden a 3 x 10⁶ células/ml en MEM-FBS que contiene 1 ng de IL-1b humana/ml, se siembran en placa en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos a una densidad de 3 x 10⁴ células por pocillo, se incuban en un agitador durante 1 hora para distribuir uniformemente las células, seguido por una incubación estática de 2 adicional para permitir la unión. Entonces se sustituye el medio por MEM que contiene el 2% de FBS (MEM-2% de FBS) y 1 ng de IL-1b humana/ml, y se incuban las células durante 18-22 h. Tras la sustitución del medio por 190 ml de MEM, se añaden 10 ml de compuesto de prueba diluido en HBS para lograr la concentración deseada y se incuban las células durante 4 h. Se eliminan los sobrenadantes y se sustituyen por MEM que contiene ácido araquidónico 30 mM, se incuban las células durante 20 minutos a 37°C y se determina la actividad enzimática tal como se describe a continuación.

Actividad COX determinada

35 Tras la incubación con ácido araquidónico, se detienen las reacciones mediante la adición de HCl 1 N, seguido por neutralización con NaOH 1 N y centrifugación para sedimentar los residuos celulares. Se determina la actividad de la enzima ciclooxigenasa en sobrenadantes celulares tanto HOSC como THP-1 midiendo la concentración de PGE₂ usando un ELISA disponible comercialmente (Neogen n.º 404110). Se usa una curva patrón de PGE₂ para la calibración, y se incluyen inhibidores de COX-1 y COX-2 disponibles comercialmente como controles convencionales. Puede demostrarse que diversos compuestos de la invención inhiben la actividad COX-1 y/o COX-2.

Indicaciones

45 Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para, pero sin limitarse a, la prevención o el tratamiento de inflamación, niveles de citocinas proinflamatorias incluyendo, sin limitación, TNF, IL-1, IL-2, IL-6 y/o IL-8, y enfermedades asociadas con las mismas. Los compuestos de la invención tienen actividad moduladora de cinasas en general, y actividad moduladora de cinasa p38 en particular. En una realización de la invención, se proporciona un método de tratamiento de un trastorno relacionado con la actividad de la enzima p38 en un sujeto, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de fórmulas I o II.

55 Por consiguiente, los compuestos de la invención serían útiles en terapia como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de la inflamación, o para minimizar efectos perjudiciales de p38. Basándose en la capacidad para modular la producción de citocinas proinflamatorias, los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y la terapia de enfermedades mediadas por citocinas. Particularmente, estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Paget, osteoporosis, mieloma múltiple, uveítis, leucemia mielógena aguda o crónica, destrucción de células β pancreáticas, artrosis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), psoriasis, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, colitis ulcerosa, anafilaxia, dermatitis por contacto, asma, degeneración muscular, caquexia, síndrome de Reiter, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedades de resorción ósea, reacción de injerto contra huésped, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, lesión por isquemia-reperusión, aterosclerosis, traumatismo cerebral, esclerosis múltiple, malaria cerebral, septicemia, choque septicémico, síndrome de choque tóxico, fiebre, mialgias debidas a VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, infección por los virus del herpes o herpes zoster, o cualquier combinación de los mismos, en un sujeto.

Un ejemplo de un trastorno relacionado con inflamación es (a) inflamación sinovial, por ejemplo, sinovitis, incluyendo cualquiera de las formas particulares de sinovitis, en particular bursitis y sinovitis purulenta, siempre que no esté inducida por cristales. Tal inflamación sinovial, por ejemplo, puede ser consecuencia de o estar asociada con enfermedad, por ejemplo artritis, por ejemplo artrosis, artritis reumatoide o artritis deformante. La presente invención puede aplicarse además al tratamiento sistémico de la inflamación, por ejemplo estados o enfermedades inflamatorias, de las articulaciones o el aparato locomotor en la región de las inserciones de tendones y vainas de tendones. Tal inflamación, por ejemplo, puede ser consecuencia de o estar asociada con enfermedad o adicionalmente (en un sentido más amplio de la invención) con intervención quirúrgica, incluyendo, en particular, estados tales como endopatía de inserción, síndrome miofascial y tendomiosis. La presente invención puede aplicarse adicionalmente al tratamiento de la inflamación, por ejemplo estado o enfermedad inflamatoria, de tejidos conjuntivos incluyendo dermatomiositis y miositis.

Los compuestos de la invención también pueden usarse como agentes activos frente a tales estados patológicos como artritis, aterosclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis miocárdica, síndromes colaterales coronarios y cerebrales, angiogénesis de extremidades isquémicas, cicatrización de heridas, enfermedades relacionadas con úlcera péptica por *Helicobacter*, fracturas, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como las asociadas con retinopatía diabética o degeneración macular.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de estados diabéticos tales como retinopatía diabética y microangiopatía.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para tratar espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria del intestino, dolor inflamatorio, colitis ulcerosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome mielodisplásico, choque endotóxico, hepatitis C crónica o una combinación de los mismos.

La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento de trastornos asociados con proteína tirosina cinasa, que comprenden la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita al menos un compuesto fórmula I o de fórmula II en una cantidad eficaz por tanto. Otros agentes terapéuticos tales como los descritos a continuación pueden emplearse con los compuestos de la invención en los presentes métodos. En los métodos de la presente invención, tal(es) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) administrarse antes de, simultáneamente con o tras la administración del/de los compuesto(s) de la presente invención.

El uso del/de los compuesto(s) de la presente invención en el tratamiento de trastornos asociados con proteína tirosina cinasa se muestra a modo de ejemplo, pero sin limitarse a, mediante el tratamiento de trastornos tales como:

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente tales como dermatitis atópica mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, que es un inhibidor de proteína tirosina cinasa, a un paciente, necesite o no tal tratamiento.

Aún en otra realización, los compuestos son útiles para disminuir el nivel de, o reducir las concentraciones plasmáticas de, uno o más de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 en un sujeto, generalmente un mamífero y normalmente un ser humano.

Aún en otra realización, los compuestos son útiles para tratar un trastorno de dolor en un sujeto, que es normalmente un ser humano administrando al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto según las fórmulas I o II.

Aún en otra realización, los compuestos son útiles para tratar diabetes en un sujeto, que es normalmente un ser humano, administrando al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto según las formulas I o II, para producir un efecto antagonista del glucagón.

Aún en otra realización, los compuestos son útiles para disminuir la producción de prostaglandinas en un sujeto, que es normalmente un ser humano, administrando al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto según las fórmulas I o II.

Aún en otra realización, los compuestos son útiles para disminuir la actividad de enzimas ciclooxigenasa en un sujeto, que es normalmente un ser humano, administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según las fórmulas I o II.

Aún en otra realización, la enzima ciclooxigenasa es COX-2.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Por ejemplo, pueden tratarse animales incluyendo caballos, perros y gatos con los compuestos proporcionados por la invención.

Formulaciones y método de uso

El tratamiento de enfermedades y trastornos en el presente documento pretende incluir también la administración terapéutica de un compuesto de la invención, o una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano) que puede necesitar tratamiento preventivo, tal como, por ejemplo, para el dolor, la inflamación y similar. El tratamiento también abarca la administración profiláctica de un compuesto de la invención, o una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano). Generalmente, al sujeto le diagnostica inicialmente un médico licenciado y/o practicante médico autorizado, y sugiere, recomienda o prescribe un régimen para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico mediante la administración del/de los compuesto(s) o composiciones de la invención.

La cantidad de compuesto(s) que se administra(n) y el régimen de dosificación para tratar enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8, cáncer y/o hiperglicemia con los compuestos y/o las composiciones de esta invención depende de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos convencionales. Puede ser apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg, ventajosamente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg, más ventajosamente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 mg/kg, incluso más ventajosamente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg, e incluso más ventajosamente entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, y debe ser útil para todos los métodos de uso dados a conocer en el presente documento. La dosis diaria puede administrarse en de una a cuatro dosis al día.

Aunque puede ser posible administrar un compuesto de la invención solo, en los métodos descritos, el compuesto administrado normalmente estará presente como un principio activo en una composición farmacéutica. Por tanto, en otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, que incluye diluyentes, excipientes, adyuvantes y similares (denominados colectivamente en el presente documento materiales "portadores") tal como se describe en el presente documento y, si se desea, otros principios activos. Una composición farmacéutica de la invención puede comprender una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la invención. Una cantidad eficaz de un compuesto de la invención incluye una cantidad inferior, igual o superior a una cantidad eficaz del compuesto; por ejemplo, una composición farmacéutica en la que se requieren dos o más dosificaciones unitarias, tal como en comprimidos, cápsulas y similares, para administrar una cantidad eficaz del compuesto o, alternativamente, una composición farmacéutica de múltiples dosis, tales como polvos, líquidos y similares, en la que se administra una cantidad eficaz del compuesto administrando una parte de la composición.

El/los compuesto(s) de la presente invención puede(n) administrarse mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía mucosa, por vía tópica, por vía rectal, por vía pulmonar tal como mediante pulverizador de inhalación o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, éstas pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, ventajosamente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg y normalmente desde aproximadamente 5 hasta 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando prácticas y métodos de rutina.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes o "excipientes" apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral en una base por dosis, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vindico), para formar la formulación final. Por ejemplo, el/los compuesto(s) activo(s) y excipiente(s) pueden formarse en comprimidos o encapsularse mediante métodos conocidos y aceptados para su administración conveniente. Los ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen, sin limitación, píldoras, comprimidos, cápsulas de gel de vaina blanda y dura, trociscos, formas que pueden disolverse por vía oral y formulaciones de liberación retrasada o controlada de los mismos. Particularmente, las formulaciones de cápsulas o comprimidos pueden contener uno o más agentes de liberación controlada, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, como una dispersión con el/los compuesto(s) activo(s).

ES 2 377 821 T3

En el caso de psoriasis y otros estados de la piel, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención a la zona afectada de dos a cuatro veces al día. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas, pastas, suspensiones y similares) y gotas adecuadas para la administración al ojo, el oído o la nariz. Una dosis tópica adecuada del principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender tanto como el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base de pomada o bien parafínica o bien miscible con agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30% p/p de un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir deseablemente un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen DMSO y análogos relacionados.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Preferiblemente, la administración transdérmica se logrará usando un parche o bien del tipo depósito y membrana porosa o bien de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el agente activo se administra de manera continua desde el depósito o microcápsulas a través de una membrana al adhesivo permeable al agente activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, se administra un flujo controlado y predeterminado del agente activo al receptor. En el caso de microcápsulas, el agente de encapsulación también puede funcionar como membrana.

La fase aceitosa de las emulsiones de esta invención puede constituirse a partir de componentes conocidos de manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como emulsionante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituye(n) la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante, que forma la fase dispersada aceitosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen, por ejemplo, Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárfico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, puesto que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que van a usarse probablemente en formulaciones de emulsión farmacéutica es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no mancha y lavable con consistencia adecuada para evitar la fuga de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones de inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas disoluciones o suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes de suspensión y agentes de humectación o dispersión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse también mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización con codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convenientemente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua. El régimen de dosificación parenteral diaria será de desde aproxi-

ES 2 377 821 T3

madamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg.

5 Para administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador incluyendo aerosol de polvo seco.

10 Pueden prepararse supositorios para la administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsio- nantes, tampones, etc. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos. Tales composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y de perfume.

20 Por consiguiente, aún en otra realización de la presente invención, se proporciona un método de fabricación de un medicamento, comprendiendo el método combinar una cantidad de un compuesto según las fórmulas I o II con un portador farmacéuticamente aceptable para fabricar el medicamento.

Aún en otra realización, se proporciona un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento de inflamación, comprendiendo el método combinar una cantidad de un compuesto según las fórmulas I o II con un portador farmacéuticamente aceptable para fabricar el medicamento.

25 *Combinaciones*

Aunque los compuestos de la invención pueden dosificarse o administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención o conjuntamente con otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composi- ciones separadas que se administran simultánea o secuencialmente en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

35 La frase “terapia conjunta” (o “terapia de combinación”), en la definición del uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, pretende abarcar la administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y pretende abarcar también la administración conjunta de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una proporción fijada de estos agentes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.

40 Específicamente, la administración de los compuestos de la presente invención puede ser conjuntamente con tera- pias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8, cáncer y/o hiperglicemia.

45 Si se formula como una dosis fijada, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. También pueden administrarse compuestos de fórmulas I y II secuencialmente con agentes antiinflamatorios conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse tanto antes de, simultáneamente con o tras la administración del agente antiinflamatorio conocido.

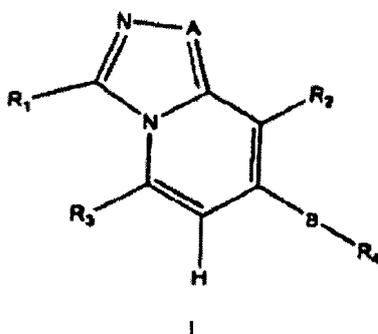
50 Los compuestos de la invención también pueden usarse en terapias conjuntas con agentes antineoplásicos tales como otros inhibidores de cinasas, incluyendo inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloprotea- sas de la matriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib, AINE, miméticos de SOD o inhibidores de $\alpha_v\beta_3$.

55 La descripción anterior es meramente ilustrativa de la invención y no pretende limitar la invención a los compues- tos, composiciones y métodos dados a conocer. Variaciones y cambios, que son obvios para un experto en la técnica, pretenden estar dentro del alcance y la naturaleza de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de esta invención, y sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede hacer diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones. Todas las patentes y otras publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan por el presente documento como referencia en su totalidad.

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A es CR⁵ o N;

B es un enlace directo, -(CR⁵R⁶)_m-, -C(=O)-, -O- o -S(=O)_m-, en los que m es 0, 1 ó 2;

R¹ es -(CR⁷R⁷)_nX o -(CR⁷R⁸)_nX, en los que n es 0, 1 ó 2 y X es NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁷, SR⁷, OR⁸, SR⁸, C(O)R⁷, OC(O)R⁷, COOR⁷, C(O)R⁸, OC(O)R⁸, COOR⁸, C(O)NR⁷R⁷, C(S)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(S)R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(S)NR⁷R⁷, NR⁷(COOR⁷), OC(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, C(S)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(S)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(S)NR⁷R⁸, NR⁷(COOR⁸), OC(O)NR⁷R⁸, S(O)₂R⁷, S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂R⁷, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸ o NR⁷S(O)₂R⁸, o

X es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹, o

X es un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, en el que dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con uno o más sustituyentes de R⁵, R⁸ o R⁹;

cada uno de R² y R³, independientemente, es H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, OR⁷, SR⁷, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, C(O)R⁷, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀, comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y cicloalqueno C₄₋₁₀ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R⁸ o R⁹;

R⁴ es un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, en el que dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con uno o más sustituyentes de R¹⁰, R¹¹, R¹⁶, NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, OR¹⁰, SR¹⁰, OR¹¹, SR¹¹, C(O)R¹⁰, C(S)R¹⁰, C(NCN)R¹⁰, C(O)R¹¹, C(S)R¹¹, C(NCN)R¹¹, C(O)C(O)R¹⁰, OC(O)R¹⁰, COOR¹⁰, C(O)SR¹⁰, C(O)C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, COOR¹¹, C(O)SR¹¹, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(S)NR¹⁰R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, C(S)NR¹⁰R¹¹, OC(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(S)R¹⁰, NR¹⁰C(S)R¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(S)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(S)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰(COOR¹⁰), NR¹⁰(COOR¹¹), NR¹⁰C(O)C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)C(O)NR¹⁰R¹¹, S(O)₂R¹⁰, S(O)₂R¹¹, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰ o NR¹⁰S(O)₂R¹¹; y en el que un sustituyente en R⁴ es NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, S(O)₂R¹⁰, S(O)₂R¹¹, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(S)NR¹⁰R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, C(S)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(S)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(S)R¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(S)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(S)NR¹⁰R¹¹, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰ o NR¹⁰S(O)₂R¹¹;

cada uno de R⁵ y R⁶, independientemente, es H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, OR⁷, NR⁷R⁷ o alquilo C₁₋₁₀, el alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁸ o R⁹,

R⁷ es H, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalqueno C₄₋₁₀, comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y cicloalqueno C₄₋₁₀ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de NR⁸R⁹, NR⁹R⁹, OR⁸, SR⁸, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁸, OC(O)R⁸, COOR⁸, C(O)R⁹, OC(O)R⁹, COOR⁹, C(O)NR⁸R⁹, C(O)NR⁹R⁹, NR⁹C(O)R⁸, NR⁹C(O)R⁹, NR⁹C(O)NR⁸R⁹, NR⁹C(O)NR⁹R⁹, NR⁹(COOR⁸), NR⁹(COOR⁹), OC(O)NR⁸R⁹, OC(O)NR⁹R⁹, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁸R⁹, S(O)₂R⁹, S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁹, R⁸ o R⁹;

ES 2 377 821 T3

R⁸ es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y en el que cada anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R⁹, oxo, NR⁹R⁹, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁹, COOR⁹, C(O)NR⁹R⁹, NR⁹C(O)R⁹, NR⁹C(O)NR⁹R⁹, OC(O)NR⁹R⁹, S(O)₂R⁹, S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂R⁹, o un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y de manera opcional sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de R⁹;

alternativamente, R⁷ y R⁸ tomados juntos forman un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 7-10 miembros, saturado o parcial o completamente insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R⁹;

R⁹ es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y cada anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo;

R¹⁰ es H, halo, haloalquilo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalqueno C₄₋₁₀, comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y cicloalqueno C₄₋₁₀ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R¹¹, R¹² o R¹⁶, NR¹¹R¹², NR¹²R¹², OR¹¹, SR¹¹, OR¹², SR¹², C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, COOR¹¹, C(O)R¹², OC(O)R¹², COOR¹², C(O)NR¹¹R¹², NR¹²C(O)R¹¹, C(O)NR¹²R¹², NR¹²C(O)R¹², NR¹²C(O)NR¹¹R¹², NR¹²C(O)NR¹²R¹², NR¹²(COOR¹¹), NR¹²(COOR¹²), OC(O)NR¹¹R¹², OC(O)NR¹²R¹², S(O)₂R¹¹, S(O)₂R¹², S(O)₂NR¹¹R¹², S(O)₂NR¹²R¹², NR¹²S(O)₂NR¹¹R¹², NR¹²S(O)₂NR¹²R¹², NR¹²S(O)₂R¹¹, NR¹²S(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹¹ o NR¹²S(O)₂R¹²;

R¹¹ es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y en el que cada anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R¹², R¹³, R¹⁴ o R¹⁶;

alternativamente, R¹⁰ y R¹¹ tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R¹², R¹³, R¹⁴ o R¹⁶;

R¹² es H, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀ o tioalquilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;

R¹³ es NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁵R¹⁵, OR¹⁴, SR¹⁴, OR¹⁵, SR¹⁵, C(O)R¹⁴, OC(O)R¹⁴, COOR¹⁴, C(O)R¹⁵, OC(O)R¹⁵, COOR¹⁵, C(O)NR¹⁴R¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁴C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁴C(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁵(COOR¹⁴), NR¹⁵(COOR¹⁵), OC(O)NR¹⁴R¹⁵, OC(O)NR¹⁵R¹⁵, S(O)₂R¹⁴, S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, S(O)₂NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁴S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁵S(O)₂NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ o NR¹⁵S(O)₂R¹⁵;

R¹⁴ es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y en el que cada anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R¹⁵ o R¹⁶;

R¹⁵ es H o alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀ o tioalcoxilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R¹⁶; y

R¹⁶ es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, oxo, acetilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo o sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros parcial o

ES 2 377 821 T3

completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y de manera opcional sustituidos independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, bencilo o fenilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es N.

3. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que B es un enlace directo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² y R³, independientemente, son H, halo, haloalquilo, NO₂, OR⁷, NR⁷R⁷ o alquilo C₁₋₁₀.

5. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que B es un enlace directo y R⁴ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofenilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo, cada uno de los cuales está sustituido según la reivindicación 1.

6. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que hay dos sustituyentes en R⁴, un primer sustituyente de NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, S(O)₂R¹⁰, S(O)₂R¹¹, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰ o NR¹⁰S(O)₂R¹¹ y un segundo sustituyente de R¹⁶.

7. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁷, SR⁷, OR⁸, SR⁸, C(O)R⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, NR⁷(COOR⁷), C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, NR⁷(COOR⁸), S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂R⁷, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁸ o un sistema de anillos seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, en el que dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R⁷, R⁸, R⁹, oxo, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁷, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁸, SR⁸, C(O)R⁸, COOR⁷, OC(O)R⁷, COOR⁸, OC(O)R⁸, C(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, S(O)₂NR⁷R⁷, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷ o NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸.

8. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que B es un enlace directo;

R¹ es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁷, OR⁸, C(O)R⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂R⁷, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁸ o R¹ es un sistema de anillos seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, en el que dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R⁷, R⁸, R⁹, oxo, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁷, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁸, SR⁸, C(O)R⁸, COOR⁷, OC(O)R⁷, COOR⁸, OC(O)R⁸, C(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, S(O)₂NR⁷R⁷, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷ o NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸;

cada uno de R² y R³, independientemente, es H o alquilo C₁₋₁₀;

R⁴ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo, dicho R⁴ sustituido con un sustituyente de NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰ o NR¹⁰S(O)₂R¹¹ y 0-3 sustituyentes de R¹⁶;

R⁷ es H, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀, comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₁₀ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de NR⁸R⁹, NR⁹R⁹, OR⁸, SR⁸, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁸, OC(O)R⁸, COOR⁸, C(O)R⁹, OC(O)R⁹, COOR⁹, C(O)NR⁸R⁹, C(O)NR⁹R⁹, NR⁹C(O)R⁸, NR⁹C(O)R⁹, NR⁹C(O)NR⁸R⁹, NR⁹C(O)NR⁹R⁹,

ES 2 377 821 T3

NR⁹(COOR⁸), NR⁹(COOR⁹), OC(O)NR⁸R⁹, OC(O)NR⁹R⁹, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁸R⁹, S(O)₂R⁹, S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁹, R⁸ o R⁹;

R⁸ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R⁹, oxo, NR⁹R⁹, OR⁹ SR⁹, C(O)R⁹, COOR⁹, C(O)NR⁹R⁹, NR⁹C(O)R⁹, NR⁹C(O)NR⁹R⁹, OC(O)NR⁹R⁹, S(O)₂R⁹, S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂R⁹, o un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R⁹;

alternativamente, R⁷ y R⁸ tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcial o completamente insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R⁹;

R⁹ es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y el anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo;

R¹⁰ es H, halo, haloalquilo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀, comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₁₀ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R¹¹, R¹² o R¹⁶, NR¹¹R¹², NR¹²R¹², OR¹¹, SR¹¹, OR¹², SR¹², C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, COOR¹¹, C(O)R¹², OC(O)R¹², COOR¹², C(O)NR¹¹R¹², NR¹²C(O)R¹¹, C(O)NR¹²R¹², NR¹²C(O)R¹², NR¹²C(O)NR¹¹R¹², NR¹²C(O)NR¹²R¹², NR¹²(COOR¹¹), NR¹²(COOR¹²), OC(O)NR¹¹R¹², OC(O)NR¹²R¹², S(O)₂R¹¹, S(O)₂R¹², S(O)₂NR¹¹R¹², S(O)₂NR¹²R¹², NR¹²S(O)₂NR¹¹R¹², NR¹²S(O)₂NR¹²R¹², NR¹²S(O)₂R¹¹, NR¹²S(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹¹ o NR¹²S(O)₂R¹²;

R¹¹ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹², R¹³, R¹⁴ o R¹⁶;

alternativamente, R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos forman un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹², R¹³, R¹⁴ o R¹⁶;

R¹² es H, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀ o tioalquilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;

R¹³ es NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁵R¹⁵, OR¹⁴, SR¹⁴, OR¹⁵, SR¹⁵, C(O)R¹⁴, OC(O)R¹⁴, COOR¹⁴, C(O)R¹⁵, OC(O)R¹⁵, COOR¹⁵, C(O)NR¹⁴R¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁴C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁴C(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁵(COOR¹⁴), NR¹⁵(COOR¹⁵), OC(O)NR¹⁴R¹⁵, OC(O)NR¹⁵R¹⁵, S(O)₂R¹⁴, S(O)₂R¹⁵, S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, S(O)₂NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁴S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁵S(O)₂NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ o NR¹⁵S(O)₂R¹⁵;

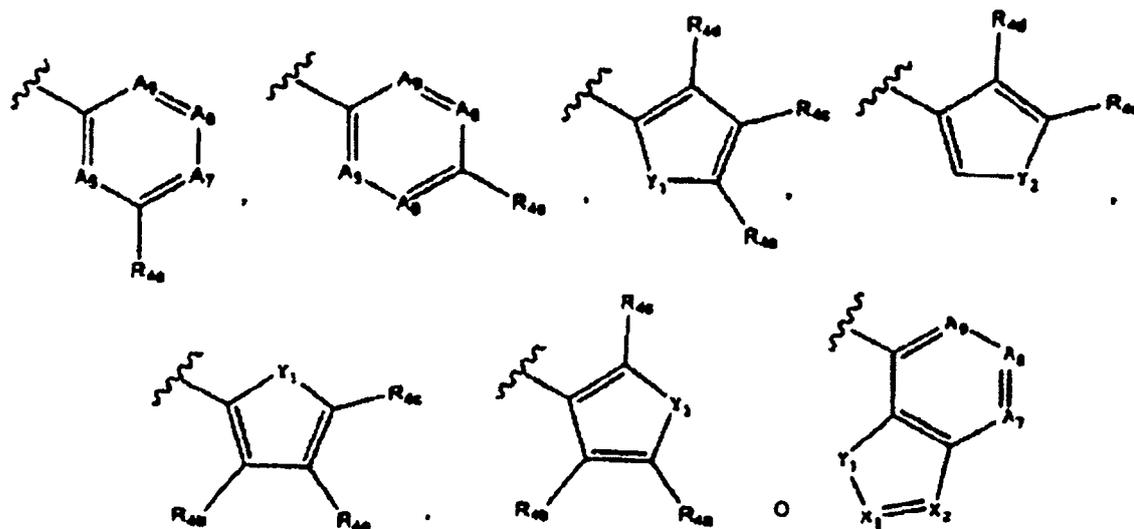
R¹⁴ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹⁵ o R¹⁶;

R¹⁵ es H o alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀ o tioalcoxilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹⁶; y

ES 2 377 821 T3

R^{16} es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, oxo, acetilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropilamino, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, bencilo o fenilo.

9. Compuesto según la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es



en las que

cada uno de A^5 , A^6 y A^7 es, independientemente, CR^{4b} o N;

A^8 es CR^{4c} o N; y

A^9 es CR^{4d} o N;

X^1 es, independientemente, CR^{4b} o N;

X^2 es CR^{4a} ;

Y^1 es NH, O o S;

Y^2 es NR^{4a} ;

R^{4a} es $NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ o $NR^{10}S(O)_2R^{11}$;

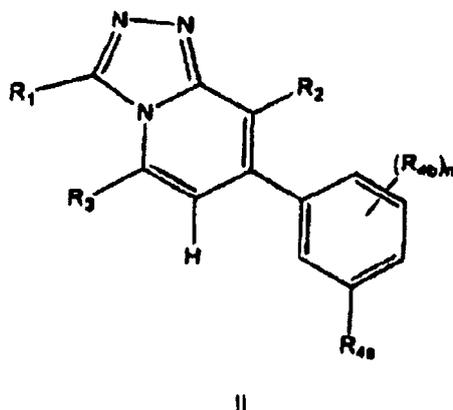
R^{4b} es H, halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} o cicloalquilo C_{3-10} ;

R^{4c} es H, halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} o cicloalquilo C_{3-10} ;

R^{4d} es H, halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} o cicloalquilo C_{3-10} ; y

alternativamente, R^{4c} y R^{4d} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillos aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y el sistema de anillos sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} o cicloalquilo C_{3-10} .

10. Compuesto de fórmula II



20 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

25 R^1 es $-(CR^7R^7)_nX$ o $-(CR^7R^8)_nX$, en los que n es 0, 1 ó 2 y X es NR^7R^7 , NR^7R^8 , OR^7 , SR^7 , OR^8 , SR^8 , $C(O)R^7$, $OC(O)R^7$, $COOR^7$, $C(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $COOR^8$, $C(O)NR^7R^7$, $C(S)NR^7R^7$, $NR^7C(O)R^7$, $NR^7C(S)R^7$, $NR^7C(O)NR^7R^7$, $NR^7C(S)NR^7R^7$, $NR^7(COOR^7)$, $OC(O)NR^7R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(S)R^8$, $NR^7C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(S)NR^7R^8$, $NR^7(COOR^8)$, $OC(O)NR^7R^8$, $S(O)_2R^7$, $S(O)_2NR^7R^7$, $NR^7S(O)_2NR^7R^7$, $NR^7S(O)_2R^7$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^7R^8$, $NR^7S(O)_2NR^7R^8$ o $NR^7S(O)_2R^8$, o

30 X es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^9 , o X es un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, en el que dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con uno o más sustituyentes de R^5 , R^8 o R^9 ;

35 R^2 es H, halo, haloalquilo, NO_2 , OR^7 , NR^7R^7 o alquilo C_{1-10} ;

R^3 es H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN, OR^7 , NR^7R^7 o alquilo C_{1-10} ;

40 R^{4a} es $NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ o $NR^{10}S(O)_2R^{11}$;

cada R^{4b} , independientemente, es halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} o cicloalquilo C_{3-10} ;

45 R^7 es H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} o cicloalqueno C_{4-10} comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} y cicloalqueno C_{4-10} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de NR^8R^9 , NR^9R^9 , OR^8 , SR^8 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $COOR^8$, $C(O)R^9$, $OC(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)R^8$, $NR^9C(O)R^9$, $NR^9C(O)NR^8R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $NR^9(COOR^8)$, $NR^9(COOR^9)$, $OC(O)NR^8R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^8R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^9$, R^8 o R^9 ;

50 R^8 es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y en el que cada anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 , oxo, NR^9R^9 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^9$, o un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ;

60 alternativamente, R^7 y R^8 tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcial o completamente insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

65 R^9 es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , acetilo, oxo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema

de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y cada anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo;

R^{10} es H, halo, haloalquilo, CN, NO₂, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} o cicloalquenilo C_{4-10} , comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} y cicloalquenilo C_{4-10} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{11} , R^{12} o R^{16} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{12}R^{12}$, OR^{11} , SR^{11} , OR^{12} , SR^{12} , $C(O)R^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $COOR^{11}$, $C(O)R^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $COOR^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{11}$, $C(O)NR^{12}R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $NR^{12}(COOR^{11})$, $NR^{12}(COOR^{12})$, $OC(O)NR^{11}R^{12}$, $OC(O)NR^{12}R^{12}$, $S(O)_2R^{11}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{11}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{11}$ o $NR^{12}S(O)_2R^{12}$;

R^{11} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y en el que cada anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{12} , R^{13} , R^{14} o R^{16} ;

alternativamente, R^{10} y R^{11} tomados juntos forman un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{12} , R^{13} , R^{14} o R^{16} ;

R^{12} es H, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} o tioalquilo C_{1-10} , cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} ;

R^{13} es $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, OR^{14} , SR^{14} , OR^{15} , SR^{15} , $C(O)R^{14}$, $OC(O)R^{14}$, $COOR^{14}$, $C(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{14}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{14}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{14})$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $OC(O)NR^{14}R^{15}$, $OC(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{14}S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{14}S(O)_2R^{14}$ o $NR^{15}S(O)_2R^{15}$;

R^{14} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y en el que cada anillo de dicho sistema de anillos está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{15} o R^{16} ;

R^{15} es H o alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} o tioalcoxilo C_{1-10} , cada uno de los cuales está de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{16} ;

R^{16} es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, oxo, acetilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo o un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y de manera opcional sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, bencilo o fenilo; y

n es 1, 2 ó 3.

11. Compuesto según la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^9 , o R^1 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofenilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido según la reivindicación 9;

cada uno de R^2 y R^3 , independientemente, es H o alquilo C_{1-10} ;

ES 2 377 821 T3

R^{4a} es C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹¹, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰ o NR¹⁰S(O)₂R¹¹,

cada R^{4b}, independientemente, es halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₁₀ o alcoxilo C₁₋₁₀; y

n es 1 ó 2.

12. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:

4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(4-(trifluorometil)-3-piridinil)imidazo[1,5-a]piridin-7-il)benzamida;

3-(3-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;

3-(3-(2-clorofenil)imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;

3-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(4-(metilsulfonyl)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida;

4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(4-(metilsulfonyl)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida;

3-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;

3-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(3-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida;

4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida;

3-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;

3-(3-amino[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(3-(2,2-dimetilpropil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida;

4-metil-3-(3-(1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(3-piridinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-(3-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(2-metil-3-piridinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida;

3-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N,4-dimetilbenzamida;

3-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida;

3-(3-(2-cloro-5-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(3-(1,1-dimetiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida;

3-(3-(2-clorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(3-metil-2-tienil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida;

3-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida;

ES 2 377 821 T3

N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida;

3-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;

5

N-ciclopropil-3-(3-(2,6-difluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(fenilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida;

10

N-ciclopropil-3-(3-(1,1-dimetiletil)-8-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida;

3-(3-(3-cloro-4-piridinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

15

N-ciclopropil-4-metil-3-(3-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida;

3-(3-ciclopentil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

3-(3-(2,6-difluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-3-isoxazolil-4-metilbenzamida;

20

3-(3-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida;

25

N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(2-metilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida;

4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(2-metil-3-piridinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(2-metil-3-piridinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida;

30

3-(3-(2-clorofenil)-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida; y

3-(3-(2-clorofenil)-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida.

35

13. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de inflamación en un sujeto.

40

15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide.

45

16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Paget, osteoporosis, mieloma múltiple, uveítis, leucemia mielógena aguda o crónica, destrucción de células β pancreáticas, artrosis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, anafilaxia, dermatitis por contacto, asma, degeneración muscular, caquexia, síndrome de Reiter, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedades de resorción ósea, reacción de injerto frente a huésped, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, lesión por isquemia-reperusión, aterosclerosis, traumatismo cerebral, esclerosis múltiple, malaria cerebral, septicemia, choque séptico, síndrome de choque tóxico, fiebre, mialgias debido a VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, la infección por herpes zoster o virus del herpes o una combinación de los mismos.

50

17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en la reducción de concentraciones plasmáticas de TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 o una combinación de los mismos.

55

18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica o una combinación de las mismas.

60

19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria del intestino, dolor inflamatorio, colitis ulcerosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome mielodisplásico, choque endotóxico, hepatitis C crónica o una combinación de los mismos.

65

20. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento para: el tratamiento de inflamación en un sujeto; el tratamiento de artritis reumatoide, el tratamiento de la enfermedad de Paget, osteoporosis, mieloma múltiple, uveítis, leucemia mielógena aguda o crónica, destrucción de células β pancreáticas, artrosis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, anafilaxia, dermatitis por contacto, asma, degeneración muscular, caquexia, síndrome de Reiter, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedades de resorción ósea, reacción de injerto frente a

ES 2 377 821 T3

huésped, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, lesión por isquemia-reperusión, aterosclerosis, traumatismo cerebral, esclerosis múltiple, malaria cerebral, septicemia, choque septicémico, síndrome de choque tóxico, fiebre, mialgias debido a VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, infección por herpes zoster o virus del herpes o una combinación de los mismos; la reducción de concentraciones plasmáticas de TNF-a, IL-1, IL-6, IL-8 o una combinación de los mismos, el tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica o una combinación de las mismas, o el tratamiento de espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria del intestino, dolor inflamatorio, colitis ulcerosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome mielodisplásico, choque endotóxico, hepatitis C crónica o una combinación de los mismos.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65