

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 474**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09791960 .9**
96 Fecha de presentación: **26.08.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2334674**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2011**

54 Título: **Compuestos de piridazino-piridinona para el tratamiento de enfermedades mediadas por proteína cinasa**

30 Prioridad:
29.08.2008 US 92930 P
21.01.2009 US 146139 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.09.2012

73 Titular/es:
Amgen, Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US

72 Inventor/es:
PETTUS, Liping H.;
TASKER, Andrew;
WANG, Hui-Ling;
WU, Bin y
WURZ, Ryan

74 Agente/Representante:
Miltenyi, Peter

ES 2 387 474 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 piridazino-piridinona para el tratamiento de enfermedades mediadas por proteína cinasa

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

Las proteínas cinasas representan una gran familia de enzimas, que catalizan la fosforilación de sustratos de proteína diana. La fosforilación es una reacción de transferencia de un grupo fosfato desde ATP hasta el sustrato de proteína. Los puntos comunes de unión para el grupo fosfato al sustrato de proteína incluyen, por ejemplo, un residuo de tirosina, serina o treonina. Las proteínas tirosina cinasas (PTK) son enzimas, que catalizan la fosforilación de residuos de tirosina específicos en proteínas celulares. Los ejemplos de cinasas en la familia de proteínas cinasas incluyen, sin limitación, ab1, Akt, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, 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, las proteínas cinasas se han revelado como dianas terapéuticas importantes.

Las proteínas cinasas desempeñan un papel central en la regulación y mantenimiento de una amplia variedad de procesos celulares y funciones celulares. Por ejemplo, la actividad cinasa actúa como interruptores moleculares regulando la producción de citocina inflamatoria mediante diversas rutas. Se ha observado una producción de citocina descontrolada o excesiva en muchos estados patológicos, y particularmente en aquellos 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 (también denominado en el presente documento TNF- α o TNF) son citocinas proinflamatorias secretadas por una variedad de células, incluyendo monocitos y macrófagos, en respuesta a muchos estímulos inflamatorios (por ejemplo, lipopolisacáridos (LPS)) o estrés celular externo (por ejemplo, choque osmótico y peróxido).

Se han implicado niveles elevados de TNF- α con respecto a los niveles basales en la mediación o agravamiento de varios estados patológicos incluyendo artritis reumatoide (AR); osteoartritis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria del intestino (IBD); síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS); psoriasis; enfermedad de Crohn; rinitis alérgica; colitis ulcerosa; anafilaxis; dermatitis por contacto; asma; degeneración muscular; caquexia; síndrome de Reiter; diabetes tipo II; enfermedades de resorción ósea; reacción de injerto contra huésped; lesión por reperfusión e isquemia; aterosclerosis; traumatismo cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; septicemia; choque séptico; síndrome por choque tóxico; fiebre y mialgias debido a infección. También empeoran por TNF- α , VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, los virus del herpes (incluyendo VHS-1, VHS-2), y el herpes zóster.

Se ha notificado que el TNF- α desempeña un papel en el traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular e isquemia. Por ejemplo, en modelos animales de traumatismo craneoencefálico (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 obstruyó la arteria cerebral media, los niveles de ARNm de TNF- α del TNF- α aumentaron (Feurstein *et al.*, Neurosci. Lett., 164: 125 (1993)). Se ha notificado que la administración de TNF- α en la corteza de rata da como resultado acumulación de neutrófilos significativa en capilares y adherencia en vasos sanguíneos pequeños. El TNF- α promueve la infiltración de otras citocinas (IL-1 β , IL-6) y también de quimiocinas, que promueven la infiltración de neutrófilos a la zona infartada (Feurstein, Stroke 25: 1481 (1994)).

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

El TNF- α está en la parte anterior en la cascada de citocinas 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 e IL-8. Se han implicado niveles elevados de IL-1 con respecto a niveles basales en la mediación o agravamiento de una serie de estados patológicos incluyendo artritis reumatoide; osteoartritis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS); psoriasis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; anafilaxis; degeneración muscular; caquexia; síndrome de Reiter; diabetes tipo II; enfermedades de resorción ósea; lesión por reperfusión e isquemia; aterosclerosis; traumatismo cerebral; esclerosis

múltiple; septicemia; choque séptico y síndrome por choque tóxico. También resultan afectados por IL-1 los virus sensibles a la inhibición de TNF- α , por ejemplo, VIH-1, VIH-2, VIH-3.

Se ha notificado que el antagonismo de TNF- α es beneficioso para el tratamiento de 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 contra 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)); 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 cardíaca tras IM (Sugano *et al.*, Mol. Cell Bioch., 266:127 (2004)). Además, se ha notificado que el TNF- α desempeña un papel en SAPHO, fiebre periódica, policondritis recidivante, reticulohistiocitosis multicéntrica, síndrome de activación macrofágica, síndrome de hiper-IgD, fiebre hiberniana familiar, pioderma gangrenoso, trastornos cocleovestibulares, penfigoide cicatricial, enfermedades de disco intervertebral herniado, amiloidosis, síndrome de CINCA, síndrome mielodisplásico, hepatitis alcohólica y endometriosis. Finalmente, las indicaciones que ya han sido aprobadas para el tratamiento con un agente terapéutico que modula los 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.

El TNF- α y la IL-1 parecen desempeñar un papel en la destrucción de células β pancreáticas y la diabetes. Las células β pancreáticas producen insulina que ayuda a mediar la homeostasis de la glucemia. El deterioro de células β pancreáticas acompaña a menudo a la diabetes tipo I. Pueden producirse anomalías funcionales de células β pancreáticas en pacientes con diabetes tipo II. La diabetes tipo II se caracteriza por una resistencia funcional a la insulina. Además, la diabetes tipo II también va acompañada a menudo por niveles elevados de glucagón de plasma y tasas elevadas de producción de glucosa hepática. El glucagón es una hormona reguladora que atenúa la inhibición de la gluconeogénesis del hígado por insulina. Se han encontrado receptores de glucagón en el hígado, el riñón y el tejido adiposo. Por tanto, los antagonistas del glucagón son útiles para atenuar los niveles de glucosa en plasma (documento WO 97/16442). Al antagonizar con los receptores de glucagón, se piensa que mejorará la capacidad de respuesta de la insulina en el hígado, disminuyendo de ese modo la gluconeogénesis y reduciéndose la tasa de producción de glucosa hepática. La elevación de los niveles de glucosa junto con la expresión reducida de IL-1Ra, un antagonista de la señalización de IL-1, conduce a una secreción de insulina alterada, una proliferación celular reducida y apoptosis. Se ha demostrado que la inhibición de acción de IL-1 mejora la glicemia, la función secretora de células B y reduce los marcadores de inflamación sistémica (Larsen, New England J. Med., 356: 1517 (2007)).

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

IL-1 parece también desempeñar un papel en promover determinados ciclos de vida virales. Por ejemplo, se ha asociado el aumento inducido por citocinas de la expresión de VIH en una línea de macrófagos infectados de manera crónica con un aumento concomitante y selectivo 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.

En la artritis reumatoide (AR), tanto IL-1 como TNF- α inducen sinoviocitos y condrocitos para producir colagenasa y proteasas neutrales, lo que conduce a la destrucción tisular dentro de las articulaciones artríticas. En un modelo animal *in vivo* de artritis, es decir, artritis inducida por colágeno (CIA) en ratas y ratones, la administración intraarticular de TNF- α o bien antes de o bien después de la inducción de CIA condujo a una aparición acelerada de artritis y a un curso más grave de la enfermedad (Brahm *et al.*, Lymphokine Cytokine Res. 11:253 (1992); y Cooper, Clin. Exp. Immunol., 898:244 (1992)). Se han implicado a IL-1 y TNF- α en mecanismos proinflamatorios en muchas enfermedades de seres humanos incluyendo artritis inflamatoria, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome septicémico e inflamación tanto aguda como crónica de muchos órganos. (Vassali P., The Pathophysiology of Tumor Necrosis Factors, Ann. Rev. Immunology 10: 411-452 (1992) y Dinarello CA, Biologic Basis for Interleukin-1 in disease, Blood, 87:2095-2147 (1996)).

IL-6 parece también desempeñar un papel en, y por tanto tiene aplicaciones para, enfermedades proinflamatorias y otras enfermedades malignas. Particularmente, niveles mal regulados de IL-6 se asocian con diversas enfermedades inmunológicas, tales como AR, artritis idiopática juvenil sistémica (sJIA), JIA de tipo poliarticular, lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de vasculitis, enfermedad de Castleman y enfermedad de Crohn; estados de trasplante tales como rechazo agudo y enfermedad de injerto contra huésped (GVHD); enfermedades respiratorias tales como neumonía intersticial y bronquial; asma; enfermedades óseas tales como osteoporosis y enfermedad de Paget, así como diversas enfermedades malignas incluyendo mieloma múltiple, cáncer renal, cáncer

de próstata, mixoma cardiaco, sarcoma de Kaposi, mesotelioma, linfoma maligno, cáncer de pulmón y cáncer gástrico. (Nishimoto y Kishimoto, Review, 2: 619- 625 (2006)). Se deduce que la reducción y/o regulación de los niveles de IL-6 puede ser útil para el tratamiento de una o más de las enfermedades anteriores.

5 Se ha implicado a IL-8 en el agravamiento y/o provocación de muchos estados patológicos en los que la infiltración de neutrófilos masiva en sitios de inflamación o lesión (por ejemplo, isquemia) está mediada por la naturaleza quimiotáctica 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 cardiaca y renal, trombosis y glomerulonefritis. Además del efecto de quimiotaxia en los neutrófilos, IL-8 también tiene la capacidad para activar neutrófilos. Por tanto, la reducción en los niveles de IL-8 puede conducir a una infiltración de neutrófilos disminuida.

10 El papel y la actividad de la proteína p38 en AR y otras enfermedades y estados mediados por citocina proinflamatoria se están llegando a entender mejor. Por ejemplo, Korb *et al.*, Arthritis and Rheumatism, 54: 2745-2756 (2006) describen la activación de p38 alfa (p38 α) y p38 gamma (p38 γ) y el papel que estas dos isoformas desempeñan en el desarrollo y la evolución de AR. Korb describe además la correlación entre la expresión de p38 y la incidencia de CRP en AR. Korb ha encontrado que la expresión de estas isoformas prima en pacientes con inflamación crónica y, por tanto, concluye que las estrategias eficaces para inhibir la cinasa p38 deben dirigirse a seleccionar específicamente cualquiera de las dos o ambas isoformas. Medicherla *et al.*, J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 318, 132-141 (2006) y Nishikawa *et al.*, Arthritis & Rheumatism, 48, 2670-2681 (2003) describen resultados en un modelo de artritis inducido por colágeno (CIA) *in vivo* en rata y ratón. Más específicamente, se notifica que, en ambos animales, la inhibición de la actividad de p38 α y la señalización relacionada mejoraron la puntuación clínica y revirtieron la destrucción ósea y de cartílago. Ferrari, Cardiovascular Research 37:554 (1998) y Jacobsson *et al.*, J Rheum. 32:1213 (2005) describen cómo las citocinas proinflamatorias, tales como TNF e IL-1, desempeñan un papel en la enfermedad cardiovascular. Más específicamente, se ha encontrado que el bloqueo o la reducción de los niveles de TNF- α tienen un efecto protector, y reducen la incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con AR. Behr *et al.*, Circulation, 104, 1292 (2001) describen la capacidad y la eficacia de un inhibidor de la cinasa p38 en el tratamiento de hipertrofia cardiaca hipertensiva.

Es muy clara la prueba de conexión biológica entre el papel y la función de la producción de citocinas proinflamatorias de la map cinasa p38 α . Aunque los ratones nulos para p38 α no son viables, las células madre embrionarias tomadas de estos ratones muestran una capacidad reducida para la producción y la activación inducidas por IL-1 de proteína cinasa 2 activada por MAP cinasa (MAPKAP-2), un sustrato posterior de la map cinasa p38 α en respuesta al estrés (J. Exp. Med. 191. 859-869, 2000). Y lo que es más importante, los ratones deficientes en MAPKAP-2 muestran también producción disminuida de IL-6 y TNF ((Kotlyarov, A. *et al.*, "MAPKAP kinase 2 is Essential for LPS-induced TNF- α Biosynthesis", Nature Cell Biology, 1, 94-97, 1999). Por tanto, la ruta p38 α /MAPKAP es crucial para la producción y la señalización de citocinas inflamatorias. Además, p38 α fosforila una variedad de factores de transcripción, algunos de los cuales son responsables de la expresión por transcripción de genes que codifican para citocinas inflamatorias (Kumar, S. *et al.*, "p38 MAP kinases: key signaling molecules as Therapeutic targets for Inflammatory Disease", Nature Review Drug Discovery, 2, 717-726, 2003).

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria común de articulaciones sinoviales y se caracteriza por la producción de citocinas/mediadores proinflamatorios por células inmunitarias que se infiltran en la sinovia. Esto provoca la proliferación de fibroblastos sinoviales, liberación adicional de moléculas inflamatorias de citocina y la formación de tejido de paño sinovial que degrada finalmente el cartílago y el hueso subcondral, conduciendo a la destrucción de articulaciones, dolor y discapacidad. IL-1 y TNF son las dos citocinas inflamatorias más importantes en la estimulación de la cascada destructiva de la ruta de inflamación, la producción de mediadores secundarios, tales como prostaglandinas E2 (PGE2), metaloproteinasas de la matriz y moléculas de adhesión de células vasculares y otros. Se ha mostrado que los agentes que limitan la disponibilidad de TNF o IL-1 son eficaces en modelos animales y en modelos clínicos para AR y enfermedad de Crohn.

Se han producido éxitos comerciales seleccionando como diana la reducción de TNF. El anticuerpo anti-TNF infliximab (Remicade, Centicore) y la proteína de fusión receptor de TNF-Fc Etanercept (Enbrel; Amgen) se unen a TNF y le impiden unirse a receptores de superficie celular, inhibiendo de ese modo sus acciones biológicas. Las autoridades sanitarias estadounidenses (Food and Drug Administration o FDA) han aprobado anakinra (Kineret; Amgen), un antagonista del receptor de IL-1 soluble para el tratamiento de la AR. La FDA estadounidense ha aprobado Enbrel para la AR, AR juvenil, espondilitis anquilosante, psoriasis en placa y artritis psoriásica de moderada a grave. También se ha aprobado adalimumab (Humira) que se une a TNF α e impide la activación del receptor de TNF para su uso comercial para indicaciones similares.

Además, existen varios inhibidores de p38 de molécula pequeña que se han aprobado por la FDA, basándose en datos de seguridad y eficacia en modelos animales, para ensayos clínicos en seres humanos. Estos agentes se están sometiendo a ensayos de eficacia terapéutica y de seguridad, en particular para AR, pero también para otros estados relacionados con TNF, incluyendo, sin limitación, enfermedad de Crohn, EM, psoriasis, dermatitis relacionada y otras indicaciones que se han aprobado o se están claramente relacionadas con citocinas proinflamatorias tales como TNF e IL-1. Están surgiendo también otras indicaciones relacionadas con TNF. Por

ejemplo, Array 797, un inhibidor de p38 de molécula pequeña, está en ensayos de fase II para el tratamiento del dolor en pacientes con afecciones dentales.

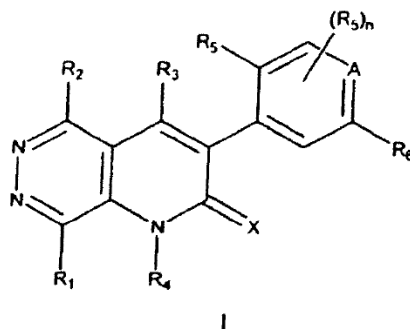
5 Por consiguiente, se han planteado muchos enfoques para tratar enfermedades y estados inflamatorios mediados por procitocinas. Por ejemplo, la molécula pequeña SB-203580, un triarilimidazol, se desarrolló como herramienta farmacológica para mostrar una correlación entre la unión del compuesto dentro de la célula para inhibir la función natural de p38 α y la inhibición de la síntesis de citocinas celulares (Nature 372, 739-746, 1994).

10 Se han planteado diversos 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 una mejora en el recuento de articulaciones hinchadas 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 e IL-1 mediante o bien secuestro de proteínas o bien antagonismo de receptores.

15 Aún otro enfoque para bloquear el efecto de TNF- α , y otras citocinas proinflamatorias, ha sido modular la actividad de la enzima cinasa p38. Por ejemplo, la publicación PCT, WO 04/010995, publicado el 5 de febrero de 2004, describe derivados de heteroarilo condensados para su uso como inhibidores de cinasas p38 en el tratamiento de I.A. y artritis reumatoide; la publicación PCT, WO 2005/009937, publicado el 3 de febrero de 2005, describe inhibidores de cinasas p38 basados en heterociclo de 5 miembros; la patente estadounidense n.º 6.635.644, publicada el 21 de octubre de 2003, describe sistemas de anillo bicíclico condensado que contiene nitrógeno como inhibidores de p38; y la patente estadounidense n.º 6.794.380, publicada el 21 de septiembre de 2004, describe derivados de amida como inhibidores de p38. A pesar de los esfuerzos en curso, se necesitan agentes antiinflamatorios eficaces que regulen la producción de citocinas proinflamatorias, incluyendo TNF- α , IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 para tratar enfermedades y estados relacionados.

25 El documento US 5.716.954 da a conocer benzo y piridopiridazinonas y piridazintionas útiles como agentes antiinflamatorios, agentes antiasmáticos, agentes inmunosupresores, agentes anti-rechazo de aloinjerto, agentes anti-enfermedad de injerto contra huésped, agentes anti-autoinmunitarios o agentes analgésicos.

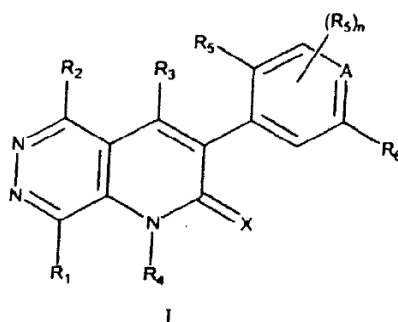
30 La presente invención proporciona una nueva clase de compuestos útiles en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades mediadas por citocinas proinflamatorias, tales como TNF- α , IL-1 β , IL-6 y/o IL-8. Los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen generalmente por la fórmula I



en la que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X y n son tal como se describen a continuación. Se dan a conocer también procedimientos para preparar compuestos de fórmula I y productos intermedios útiles en tales procedimientos.

35 Los compuestos proporcionados por la invención pueden modular la proteína cinasa p38. En este sentido, los compuestos de la invención son útiles para regular los niveles de citocinas proinflamatorias y para tratamiento terapéutico, profiláctico, agudo y/o crónico de enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1 β , IL-6 y/o IL-8, tales como las que se describen en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos son útiles para la profilaxis y el tratamiento de AR, dolor, y otros estados que implican inflamación. En otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas, también denominadas comúnmente "medicamentos", que comprenden uno o más de los compuestos de la invención en combinación con uno o más portador/portadores o excipiente(s) farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones farmacéuticas son útiles para atenuar, aliviar o tratar trastornos mediados por la cinasa p38 a través de la inhibición de la actividad de la enzima cinasa p38.

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



en la que

A es CR⁵ o N;

5 R¹ es alquilo C₁₋₈, -O-alquilo C₁₋₈, -S-alquilo C₁₋₈, -NH-alquilo C₁₋₈, -N(alquilo C₁₋₈)₂, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹,

o R¹ es un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de R⁹;

10 cada uno de R² y R³, independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, NO₂, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, estando cada uno de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹;

15 R⁴ es CN, C(O)R⁹, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, estando cada uno de alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹;

cada R⁵, independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, NO₂, CN, OH, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆, comprendiendo el alquilo C₁₋₆ de cada uno opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹;

20 R⁶ es C(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, S(O)₂NR⁷R⁷, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁷ o NR⁷S(O)₂R⁸;

25 cada R⁷, independientemente, es H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈, comprendiendo cada uno de alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈ y cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de NR⁹R⁹, NR⁹R⁹, OR⁸, SR⁸, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁸, OC(O)R⁸, COOR⁸, C(O)R⁹, OC(O)R⁹, COOR⁹, C(O)NR⁹R⁹, C(O)NR⁹R⁹, NR⁹C(O)R⁸, NR⁹C(O)R⁹, NR⁹C(O)NR⁹R⁹, NR⁹C(O)NR⁹R⁹, NR⁹(COOR⁸), NR⁹(COOR⁹), OC(O)NR⁹R⁹, OC(O)NR⁹R⁹, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁹R⁹, S(O)₂R⁹, S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁹, R⁸ o R⁹;

30 R⁸ es un sistema de anillo parcial o completamente saturado o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, y estando cada anillo de dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido de manera independiente 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 estando opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R⁹;

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

40 R⁹ es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, 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, -SO₂-alquilo C₁₋₁₀ o un sistema de anillo saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si

- es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de 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 anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo,
- 5 isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo;
- X es O o S; y
- n es 0, 1 ó 2.
- 10 En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que A es CR⁵ o N, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que A es CR⁵, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que A es CR⁵ en la que R⁵ es H, halógeno, haloalquilo o alquilo C₁₋₃, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 15 En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que A es CR⁵ en la que R⁵ es H, F, Cl, metilo o etilo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que A es CH, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 20 En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que A es N, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R¹ es alquilo C₁₋₈, -O-alquilo C₁₋₈, -S-alquilo C₁₋₈, -NH-alquilo C₁₋₈, -N(alquilo C₁₋₈)₂, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 25 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R¹ es alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 30 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neo-pentilo, isopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -O-alquilo C₁₋₄, -S-alquilo C₁₋₄, -NH-alquilo C₁₋₄ o -N(alquilo C₁₋₄)₂, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 35 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen compuestos en la que R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o alilo, comprendiendo cada uno de ellos opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 40 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R¹ es un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de R⁹, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 45 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R¹ es un fenilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, tetrahidropirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxazolínilo, isoxazolilo, isoxazolínilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, morfolínilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de R⁹, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 50 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R¹ es un fenilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo,

tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

5 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^1 es un fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^1 es un fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo o pirazinilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^1 es un fenilo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

15 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^1 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neo-pentilo, isopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -O-alquilo C_{1-4} , -S-alquilo C_{1-4} , -NH-alquilo C_{1-4} o -N(alquilo C_{1-4})₂, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 , o R^1 es un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, estando cada anillo
20 opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

25 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^2 es H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , CN, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} , estando cada uno de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^2 es H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , CN, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , o aminoalquilo C_{1-6} , estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

30 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^2 es H, halógeno, haloalquilo o alquilo C_{1-6} , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^2 es H, halógeno, metilo o etilo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^2 es H, F, Cl, metilo o etilo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

35 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^2 es H, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

40 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^3 es H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , CN, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} , estando cada uno de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^3 es H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , CN, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} o aminoalquilo C_{1-6} , estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

45 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^3 es H, halógeno, haloalquilo o alquilo C_{1-6} , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^3 es H, halógeno, metilo o etilo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^3 es H, F, Cl, metilo o etilo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

50 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^3 es H, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que cada uno de R^2 y R^3 , independientemente, es H o halógeno, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que cada uno de R^2 y R^3 , independientemente, es H, F, Cl, metilo o etilo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 5 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que cada uno de R^2 y R^3 , independientemente, es H o F, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que cada uno de R^2 y R^3 , independientemente, es H, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 10 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^4 es CN, $C(O)R^9$, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} , estando cada uno de alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-10} y cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 15 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^4 es CN, $C(O)R^9$, -O-alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-4}C(O)R^9$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo o dialquilamino C_{1-10} -alquilo C_{1-4} , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^4 es -O-alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-4}C(O)R^9$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, pentilo o alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} o dialquilamino C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 20 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^4 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo o neopentilo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^4 es metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo o pentilo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 25 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^4 es metilo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que cada R^5 , independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , CN, OH, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} , comprendiendo el alquilo C_{1-6} de cada uno opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 30 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que cada R^5 , independientemente, es H, F, Cl, Br, CF_3 , $-OCF_3$, C_2F_5 , $-OC_2F_5$, -O-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-4} -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-4} -S-alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂, -alquil C_{1-4} -NH-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-3} -N(alquilo C_{1-4})₂, NO_2 , NH_2 , CN o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 35 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que cada R^5 , independientemente, es H, F, Cl, Br, CF_3 , $-OCF_3$, C_2F_5 , $-OC_2F_5$, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-NHCH_3$, NO_2 , NH_2 , OH, CN, metilo, etilo o propilo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que cada R^5 , independientemente, es H, F, Cl, Br, CF_3 , $-OCH_3$, $-NHCH_3$, OH, CN, metilo o etilo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 40 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que cada R^5 , independientemente, es H, F, Cl, Br, OH, CN o metilo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^6 es $C(O)NR^7R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^7$, $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)NR^7R^7$, $NR^7C(O)NR^7R^8$, $S(O)_2NR^7R^7$, $S(O)_2NR^7R^8$, $NR^7S(O)_2NR^7R^8$, $NR^7S(O)_2R^7$ o $NR^7S(O)_2R^8$, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 45 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^6 es $C(O)NR^7R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^7$, $NR^7C(O)R^8$, $S(O)_2NR^7R^7$, $S(O)_2NR^7R^8$, $NR^7S(O)_2R^7$ o $NR^7S(O)_2R^8$, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^6 es $C(O)NR^7R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^7$, $NR^7C(O)R^8$, $S(O)_2NR^7R^7$, $S(O)_2NR^7R^8$, $NR^7S(O)_2R^7$ o $NR^7S(O)_2R^8$, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 50 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^6 es $C(O)NR^7R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^7$ o $NR^7C(O)R^8$, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^6 es C(O)NH-alquilo C_{1-6} , C(O)NH-alqueno C_{2-6} , C(O)NH-alquino C_{2-6} , C(O)NH-cicloalquilo C_{3-6} , C(O)NH-arilo, C(O)NH-heteroarilo, NHC(O)-alquilo C_{1-6} , NHC(O)-alqueno C_{2-6} , NHC(O)-alquino C_{2-6} , NHC(O)-cicloalquilo C_{3-6} , NHC(O)-arilo o NHC(O)-heteroarilo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 5 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^6 es C(O)NR⁷R⁷ o C(O)NR⁷R⁸, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^8 es un anillo seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 15 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^8 es un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

20 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que X es O o S, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que X es O, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 25 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que X es S, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que A es CH o N;

30 R^1 es fenilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, tetrahidropirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

cada uno de R^2 y R^3 , independientemente, es H, halógeno, haloalquilo o alquilo C_{1-4} ;

R^4 es CN, C(O)R⁷, -O-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} -C(O)R⁷, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo o alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} o dialquilamino C_{1-10} -alquilo C_{1-4} ;

- 35 cada R^5 , independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, -OCF₃, C₂F₅, -OC₂F₅, -O-alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-4} -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-4} -S-alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂, alquil C_{1-4} -NH-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-3} -N(alquilo C_{1-4})₂, NO₂, NH₂, CN o alquilo C_{1-10} , estando el alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^7 ;

R^6 es C(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁸, S(O)₂NR⁷R⁷, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁷ o NR⁷S(O)₂R⁸;

- 40 cada R^7 , independientemente, es H, alquilo C_{1-10} o cicloalquilo C_{3-10} , comprendiendo el alquilo C_{1-10} y el cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes de R^9 ;

45 R^8 es un anillo seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R^9 ; y

- 50 R^9 es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, 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} , -SO₂-alquilo C_{1-10} o un sistema de anillo saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de

- carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de 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 cada anillo de dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halógeno, 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;
- 5 X es O; y
n es 0 ó 1.
- 10 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que
A es CH;
R¹ es alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆ o un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofurilo, pirrolilo, tetrahidropirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno de alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆ y el anillo opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹;
- 15 cada uno de R² y R³, independientemente, es H, F, Cl, CF₃, metilo o etilo;
R⁴ es CN, C(O)R⁷, -O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄-C(O)R⁷, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄ o dialquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;
- 20 cada R⁵, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, -OCF₃, C₂F₅, -OC₂F₅, OH, -O-metilo, -S-metilo, -NH-metilo, -N(metilo)₂, NO₂, NH₂, CN o alquilo C₁₋₆, estando el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹;
- R⁶ es C(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁷ o NR⁷C(O)R⁸;
- 25 cada R⁷, independientemente, es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, comprendiendo el alquilo C₁₋₆ y el cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes de R⁹;
- R⁸ es un anillo seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R⁹;
- 30 R⁹ es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, 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, -SO₂-alquilo C₁₋₁₀ o un sistema de anillo saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de 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 cada anillo de dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halógeno, 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;
- 35 X es O; y
n es 0 ó 1.
- 45 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que
A es CH;
R¹ es fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, oxadiazolilo o isotiazolilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R⁹;
- 50 cada uno de R² y R³, independientemente, es H, F, Cl, CF₃ o metilo;

R⁴ es CN, -C(O)metilo, -O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄-C(O)R⁷, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄ o dialquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

cada R⁵, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, -OCF₃, C₂F₅, -O-alquilo C₁₋₃, -S-alquilo C₁₋₃, -NH-alquilo C₁₋₃, NO₂, NH₂, OH, CN, metilo, etilo propilo o isopropilo;

5 R⁶ es C(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁷ o NR⁷C(O)R⁸;

cada R⁷, independientemente, es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R⁹;

10 R⁸ es un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R⁹;

15 R⁹ es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, 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, SO₂-alquilo C₁₋₁₀ o un sistema de anillo saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de 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 cada anillo de dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halógeno, 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;

25 X es O; y

n es 0 ó 1.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionados de

N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida;

30 3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida;

4-cloro-N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(1-metil-2-oxo-8-o-tolil-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-metil-2-oxo-8-o-tolil-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida;

35 3-(8-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(8-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(1-metil-2-oxo-8-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-metil-2-oxo-8-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-(8-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida;

40 3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

3-(8-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida;

3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-5-(8-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida;

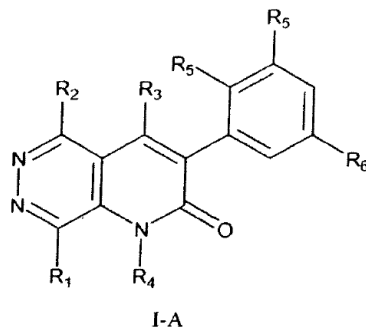
3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida;

- 3-(8-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 3-(8-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida;
- 3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;
- 3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-3-isoxazolil-4-metilbenzamida;
- 5 N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida;
- 3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
- 3-(8-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-3-isoxazolil-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-(1-metil-8-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)benzamida;
- 10 N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-metil-8-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)benzamida;
- 3-(8-(2-clorofenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-5-metil-2-piridincarboxamida;
- 3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N,4-dimetilbenzamida;
- 15 3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida; y
- 3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-3-isoxazolil-4-metilbenzamida.
- En otra realización, la invención proporciona el compuesto N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización, la invención proporciona el compuesto N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 En otra realización, la invención proporciona el compuesto N-ciclopropil-4-metil-3-(1-metil-2-oxo-8-o-tolil-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización, la invención proporciona el compuesto N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-metil-2-oxo-8-o-tolil-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 En otra realización, la invención proporciona el compuesto 3-(8-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización, la invención proporciona el compuesto N-ciclopropil-3-(8-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 En otra realización, la invención proporciona el compuesto N-ciclopropil-4-metil-3-(1-metil-2-oxo-8-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización, la invención proporciona el compuesto N-ciclopropil-3-(8-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 En otra realización, la invención proporciona el compuesto 3-(8-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización, la invención proporciona el compuesto 3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 En otra realización, la invención proporciona el compuesto 3-(8-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención proporciona el compuesto 3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-3-isoxazolil-4-metilbenzamida, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otra realización, la invención proporciona el compuesto 3-(8-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-3-isoxazolil-4-metilbenzamida, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-A



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

10 R^1 es alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} o un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, tetrahidropirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno de alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} y el anillo opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

cada uno de R^2 y R^3 , independientemente, es H o halógeno;

15 R^4 es CN, $C(O)R^7$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-8} , comprendiendo cada uno de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^9

cada R^5 , independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , CN, OR^7 , NR^7R^7 o alquilo C_{1-6} ;

R^6 es $C(O)NR^7R^7$ o $C(O)NR^7R^8$;

20 cada R^7 , independientemente, es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , estando cada uno de alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^9 ;

25 R^8 es un anillo seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, 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, estando dicho anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R^9 ; y

30 R^9 es H, halógeno, 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} , SO_2 -alquilo C_{1-10} o un sistema de anillo saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de 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 anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halógeno, 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.

40 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

R^1 es fenilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, tetrahidropirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo,

oxadiazolilo, isotiazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹;

cada uno de R² y R³, independientemente, es H, F o Cl;

5 R⁴ es CN, C(O)CH₃, alquilo C₁₋₄C(O)R⁷, metilo, etilo, propilo, isopropilo o alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄ o dialquilamino C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄;

cada R⁵, independientemente, es H, CH₃, C₂H₅, F, Cl, Br, CF₃, -OCF₃, C₂F₅, -OC₂F₅, -OCH₃, -SCH₃ o -NHCH₃;

R⁶ es C(O)NR⁷R⁸;

R⁷ es H o CH₃;

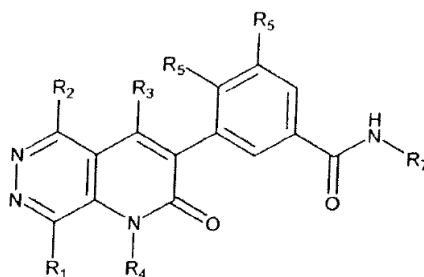
10 R⁸ es un anillo seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R⁹; y

15 R⁹ es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, 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, -SO₂-alquilo C₁₋₁₀ o un sistema de anillo saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de 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 cada anillo de dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halógeno, 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.

20

25

Se da a conocer también un compuesto de fórmula I-B



I-B

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

30 R¹ es H, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀, comprendiendo cada uno de alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y cicloalquenilo C₄₋₁₀ opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹;

35 R¹ es un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes de R⁹;

cada uno de R² y R³, independientemente, es H o halógeno;

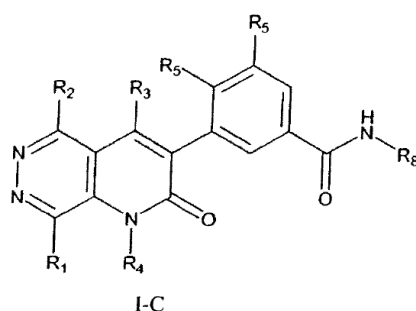
R⁴ es CN, C(O)R⁷, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈, comprendiendo cada uno de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹;

40 cada R⁵, independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, NO₂, CN, OR⁷, NR⁷R⁷ o alquilo C₁₋₆;

cada R^7 , independientemente, es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , estando cada uno de alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^9 ; y

5 R^9 es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , acetilo, oxo, 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} , SO_2 -alquilo C_{1-10} o un sistema de anillo saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono
10 opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de 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 anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halógeno, 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.

Se da a conocer también un compuesto de fórmula I-C,



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
 R^1 es H, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} o cicloalquilo C_{3-10} , comprendiendo cada uno de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} y cicloalquenilo C_{4-10} opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^9 ,

20 o R^1 es un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes de R^9 ;

cada uno de R^2 y R^3 , independientemente, es H o F;

25 R^4 es CN, $C(O)R^7$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-8} , comprendiendo cada uno de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^9 ;

cada R^5 , independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , CN, OR^7 , NR^7R^7 o alquilo C_{1-6} ;

30 R^7 es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , estando cada uno de alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^9 ;

35 R^8 es un anillo seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R^9 ; y

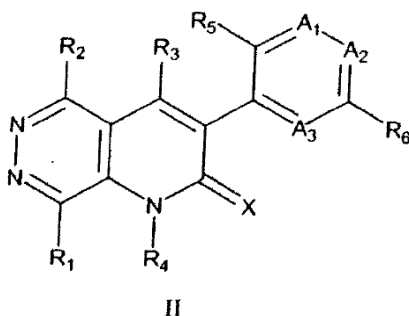
40 R^9 es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , acetilo, oxo, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} , SO_2 -alquilo C_{1-10} o un sistema de anillo saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono
45 opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de 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 anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halógeno, 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.

En aún otra realización, los compuestos de fórmulas I, I-B y I-C incluyen cada ejemplo individual, y todas y cada una de las formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, descritas en el presente documento a continuación.

5

Se dan a conocer también compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, definidos mediante la fórmula general II:



en la que uno de A^1 , A^2 y A^3 es N y los otros dos de A^1 , A^2 y A^3 son CR^5 ;

10 R^1 es alquilo C_{1-8} , -O-alquilo C_{1-8} , -S-alquilo C_{1-8} , -NH-alquilo C_{1-8} , -N(alquilo C_{1-8})₂, alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} o cicloalquilo C_{3-8} , estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 ,

o R^1 es un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

15

cada uno de R^2 y R^3 , independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , CN, alquilo C_{1-6} , alcoilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} , estando cada uno de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

20 R^4 es CN, $C(O)R^9$, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} , estando cada uno de alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-10} y cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

cada R^5 , independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , CN, OH, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} , comprendiendo el alquilo C_{1-6} de cada uno opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

25 R^6 es $C(O)NR^7R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^7$, $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)NR^7R^7$, $NR^7C(O)NR^7R^8$, $S(O)_2NR^7R^7$, $S(O)_2NR^7R^8$, $NR^7S(O)_2NR^7R^8$, $NR^7S(O)_2R^7$ o $NR^7S(O)_2R^8$;

30 cada R^7 , independientemente, es H, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} o cicloalquilo C_{3-8} , comprendiendo cada uno de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} y cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de NR^9R^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 ;

35 R^8 es un sistema de anillo parcial o completamente saturado o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, y estando cada anillo de dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido de manera independiente 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 estando opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R^9 ;

40

alternativamente, R^7 y R^8 tomados juntos forman un anillo saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 7-10 miembros de átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3

heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de R⁹;

- 5 R⁹ es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀, -SO₂-alquilo C₁₋₁₀ o un sistema de anillo saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquinilo 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 anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halógeno, 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; y

X es O o S.

- 15 Se dan a conocer también compuestos de fórmula II en la que A¹ es CR⁵, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

Se dan a conocer también compuestos de fórmula II en la que A² es CR⁵, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 20 Se dan a conocer también compuestos de fórmula II en la que A³ es CR⁵, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

Se dan a conocer también compuestos de fórmula II en la que A¹ es N, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

Se dan a conocer también compuestos de fórmula II en la que A² es N, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 25 Se dan a conocer también compuestos de fórmula II en la que A³ es N, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

Se dan a conocer también compuestos de fórmula II en la que dos de A¹, A² y A³, independientemente, son CR⁵ y el otro de A¹, A² y A³, independientemente, es N, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 30 Se dan a conocer también compuestos de fórmula II en la que cada uno de A¹ y A², independientemente, es CR⁵ en la que cada R⁵, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, -OCF₃, C₂F₅, -OC₂F₅, -OCH₃, -SCH₃ o -NHCH₃, y A³ es N, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 35 Se dan a conocer también compuestos de fórmula II en la que cada uno de A¹ y A², independientemente, es CR⁵ en la que cada R⁵, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, -OCF₃, C₂F₅, -OC₂F₅, -O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquil C₁₋₄-NH-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₃-N(alquilo C₁₋₄)₂, NO₂, NH₂, CN o alquilo C₁₋₁₀, y A³ es N, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

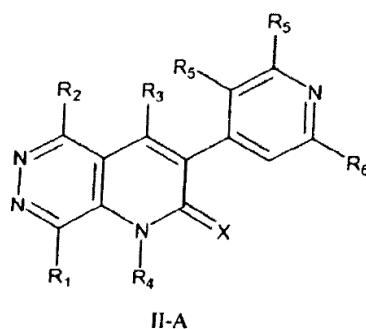
- 40 Se dan a conocer también compuestos de fórmula II en la que cada uno de A¹ y A³, independientemente, es CR⁵ en la que cada R⁵, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, -OCF₃, C₂F₅, -OC₂F₅, -O-alquilo C₁₋₄, -S-alquilo C₁₋₄, -NH-alquilo C₁₋₄, OH, NO₂, NH₂, CN, metilo, etilo o propilo, y A² es N, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

Se dan a conocer también compuestos de fórmula II en la que cada R⁵, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, -OCF₃, C₂F₅, -OC₂F₅, -OCH₃, -SCH₃ o -NHCH₃; y cada uno de R² y R³, independientemente, es H, F o Cl, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 45 Se dan a conocer también compuestos de fórmula II en la que cada uno de R² y R³, independientemente, es H, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

Se dan a conocer también compuestos de fórmula II en la que R⁶ es C(O)NR⁷R⁷ o C(O)NR⁷R⁸, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 50 En otra realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen mediante la fórmula general II-A:



en la que

R^1 es alquilo C_{1-8} , -O-alquilo C_{1-8} , -S-alquilo C_{1-8} , -NH-alquilo C_{1-8} , -N(alquilo C_{1-8})₂, alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} o cicloalquilo C_{3-8} , estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 ,

- 5 o R^1 es un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

- 10 cada uno de R^2 y R^3 , independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , CN, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} , estando cada uno de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

R^4 es CN, $C(O)R^9$, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} , estando cada uno de alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 ,

- 15 cada R^5 , independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , CN, OH, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} , comprendiendo el alquilo C_{1-6} de cada uno opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 ,

R^6 es $C(O)NR^7R^8$, $C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(O)NR^7R^8$, $S(O)_2NR^7R^8$, $S(O)_2NR^7R^8$, $NR^7S(O)_2NR^7R^8$ o $NR^7S(O)_2R^8$,

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

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

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

- 40 R^9 es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , aceto, 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} , - SO_2 -alquilo C_{1-10} o un sistema de anillo saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} ,

alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y cada anillo de dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halógeno, 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; y

X es O o S

Se dan a conocer también compuestos de fórmula II y II-A en las que cada una de las diversas realizaciones anteriores para A, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ y n para compuestos de fórmula I que pueden aplicarse a los compuestos de fórmula II y II-A, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 Definiciones

Las siguientes definiciones deben ayudar a entender la invención descrita en el presente documento.

El término “comprender” pretende ser abierto, incluyendo el(los) componente(s) indicado(s), pero sin excluir otros elementos.

15 El término “alquilo C_{α-β}”, cuando se usa o bien solo o bien dentro de otros términos tales como “haloalquilo” y “alquilamino”, abarca radicales lineales o ramificados que tienen un número de α a β de átomos de carbono (tal como C_{1-C10}). Los 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 divalentes de unión tales como metilenilo y etilenilo.

20 El término “alquenilo”, cuando se usa 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. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos “alquenilo” y “alquenilo inferior”, abarcan radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente, orientaciones “E” y “Z”, tal como aprecian los expertos habituales en la técnica.

25 El término “alquinilo”, 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. Los ejemplos de tales radicales incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo (propargilo), butinilo y similares.

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

35 El término “arilo”, cuando se usa solo o en combinación, pretende ser un resto aromático carbocíclico que contiene uno, dos o incluso tres anillos pudiendo unirse tales anillos entre sí de manera condensada. No es necesario que cada anillo de un sistema de anillo “arilo” sea 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 de 1 a 5 sustituyentes incluyendo alquilo inferior, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo y alquilamino inferior y similares. Fenilo sustituido con -O-CH₂-O- ó -O-CH₂-CH₂-O- forma un sustituyente de aril-benzodioxolilo.

45 El término “carbocíclico”, también denominado en el presente documento “cicloalquilo”, cuando se usa solo o en combinación, pretende ser un resto de anillo parcial o completamente saturado que contiene uno (“monocíclico”), dos (“bicíclico”) o incluso tres (“tricíclico”) anillos, pudiendo unirse tales anillos entre sí de manera condensada y estando formados por átomos de carbono. Los ejemplos de radicales carbocíclico saturados incluyen grupos monocíclicos de 3 a 6 miembros saturados tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano y grupos monocíclicos parcialmente saturados tales como ciclopenteno, ciclohexeno o ciclohexadieno. Los grupos parcialmente saturados también se abarcan en el término “cicloalquenilo” tal como se define a continuación.

50 Los términos “anillo” y “sistema de anillo” se refieren a un anillo que comprende el número de átomos definido, siendo los átomos carbono o, cuando esté indicado, un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Cuando el número de átomos no está definido, tal como un “sistema de anillo monocíclico” o un “sistema de anillo bicíclico”, los números de átomos son de 3-8 para un anillo monocíclico y de 6-12 para un anillo bicíclico. El propio anillo, así como cualquier sustituyente en el mismo, puede unirse cualquier átomo que permita que se forme un compuesto estable. El término anillo o sistema de anillo “no aromático” se refiere al hecho de que el anillo, en el punto de unión, es no aromático.

55

Los términos “parcial o completamente saturado o insaturado” y “saturado o parcial o completamente insaturado” con respecto a cada anillo individual, se refieren al anillo o bien completamente aromático (completamente insaturado), parcialmente aromático (o parcialmente saturado) o bien completamente saturado (que no contiene dobles o triples enlaces en el mismo). Si no se especifica como tal, entonces se contempla que cada anillo (monocíclico) en un sistema de anillo (si es bicíclico o tricíclico) puede ser o bien completamente aromático, parcialmente aromático o bien completamente saturado, y opcionalmente sustituido con más de 5 sustituyentes.

Por tanto, la expresión “un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido” se refiere a un sistema de anillo individual o anillo múltiple que comprende el número de átomos definido, siendo los átomos carbono o, cuando esté indicado, un heteroátomo tal como nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S). Cuando el número de átomos no está definido, tal como un “sistema de anillo monocíclico” o un “sistema de anillo bicíclico”, los números de átomos son de 3-8 para un anillo monocíclico y de 6-12 para un anillo bicíclico. El anillo o sistema de anillo puede contener sustituyentes en el mismo, unidos a cualquier átomo que permita que se forme un compuesto estable.

El término “cicloalqueno”, cuando se usa solo o en combinación, pretende ser 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. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen anillos C₃-C₆, tales como compuestos que incluyen, sin limitación, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno y ciclohexeno. El término también incluye grupos carbocíclicos que tienen dos o más dobles enlaces carbono-carbono tales como compuestos “cicloalquidieno”. Los ejemplos de grupos cicloalquidieno incluyen, sin limitación, ciclopentadieno y cicloheptadieno.

El término “halógeno”, cuando se usa solo o en combinación, pretende ser 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 de alquilo está(n) sustituido(s) con halógeno 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 cualquiera de un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes radicales halógeno. Los ejemplos de radicales 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 bien en combinación, pretende ser un resto de anillo completamente insaturado (aromático) formado de átomos de carbono y que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El resto de anillo o sistema de anillo puede contener uno (“monocíclico”), dos (“bicíclico”) o incluso tres (“tricíclico”) anillos, uniéndose tales anillos entre sí de manera condensada. No es necesario que cada anillo de un sistema de anillo de “heteroarilo” sea aromático, y el(los) anillo(s) condensado(s) al mismo (al anillo heteroaromático) puede(n) estar parcial o completamente saturado(s) e incluyen opcionalmente 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- ó -S-S-.

Los ejemplos de radicales heteroarilo, incluyen grupos heteromonocíclico 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, 2H-1,2,3-triazolilo] y tetrazolilo; grupos heterobicíclico de 7 a 10 miembros insaturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, incluyendo por ejemplo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, aza-quinazolinilo y similares; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene 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, un tienilo (también denominado tiofenilo) tal como 2-tienilo, 3-tienilo, benzotienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene 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 el que radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros se fusionan/condensan con radicales 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, tetrazol [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 saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o azufre [por ejemplo benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen radicales fusionados o no fusionados 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, pudiendo unirse tales anillos entre sí de manera condensada, estando formados por átomos de carbono e incluyendo uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S. Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturados 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 saturados que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclicos parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

Los ejemplos de heterocíclicos parcialmente saturado e insaturado incluyen, sin limitación, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-azafluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazol[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-1 λ -benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo y similares.

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

El término “aminocarbonilo” indica un grupo amida de fórmula $-C(=O)NH_2$. Los términos “alquiltio” y “tioalcoxilo” abarcan radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de “alquiltio” es metiltio, (CH_3S-) .

El término “fórmula I” incluye cualquier subfórmula, tales como las fórmulas I-B y I-C.

El término “farmacéuticamente aceptable” cuando se usa con referencia a un compuesto de fórmulas I, I-B, I-C y II pretende referirse a una forma del compuesto que es seguro para la administración. Por ejemplo, una base libre, una forma de sal, un solvato, un hidrato, un profármaco o forma derivada de un compuesto de fórmula I, I-B, I-C o de fórmula II, que se ha aprobado para uso en mamíferos, mediante ingestión por vía oral o cualquier otra vía de administración, por un órgano rector o agencia reguladora, tal como la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, es farmacéuticamente aceptable.

Se incluyen en los compuestos de fórmulas I, I-B, I-C y II las formas de sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de base libre. El término “sales farmacéuticamente aceptables” abarca sales, comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales adicionales de ácidos libres o bases libres, que se han aprobado por una agencia reguladora. Tal como aprecian los expertos habituales en la técnica, las sales pueden formarse de asociaciones iónicas, interacciones carga-carga, unión covalente, complejo, coordinación, etc. La naturaleza de la sal no es crítica, dado que es farmacéuticamente aceptable.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I, I-B, I-C y II pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, nítrico, carbónico, sulfónico, sulfúrico y fosfórico. Pueden seleccionarse ácidos orgánicos apropiados de clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales 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, bencensulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, 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-bútrico, salicílico, galactárico y galacturónico. Sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I y II incluyen sales metálicas, tales como sales compuestas por aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales compuestas por bases orgánicas incluyendo, sin limitación, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etilpiperidina, histidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etilmorfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, disopropilamina y trimetilamina. Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la invención al hacer reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiado con el compuesto de fórmulas I, I-B, I-C y 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 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 bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De ese modo se obtienen productos solubles en agua, solubles en aceite o dispersables.

Ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr), ácido cítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, esteárico y ácido salicílico, ácido pamoico, ácido glucónico, ácido etanosulfónico, ácido metanosulfónico (MSA), ácido bencenosulfónico (BSA), ácido toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido medrónico, ácido napsílico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Otros ejemplos incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sodio, potasio, calcio o magnesio o con bases orgánicas.

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, una sal de fosfato de un compuesto de la invención puede prepararse 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 calor (dependiendo del punto de ebullición del disolvente). La sal puede precipitarse con enfriamiento (lento o rápido) y puede cristalizarse (es decir, si es de naturaleza cristalina), tal como aprecian los expertos habituales en la técnica. Además, las formas de hemi, mono, di, tri y polisal 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.

El(Los) compuesto(s) de fórmulas I, I-B, I-C y II puede(n) usarse para tratar a un sujeto administrando el(los) compuesto(s) como una composición farmacéutica. En este sentido, el(los) compuesto(s) pueden combinarse con uno o más portadores, diluyentes o adyuvantes para formar una composición adecuada, que se describe en más detalle en el presente documento.

El término "excipiente", tal como se usa en el presente documento, indica cualquier aditivo, portador, adyuvante u otro componente adecuado farmacéuticamente aceptable, que no sea el principio activo farmacéutico (API), que se incluye normalmente para fines de formulación y/o administración. "Diluyente" y "adyuvante" se definen más adelante en el presente documento.

Los términos "tratar", "tratando", "tratamiento" y "terapia" tal como se usan en el presente documento se refieren a terapia, incluyendo sin limitación, terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva. El tratamiento profiláctico constituye generalmente o bien prevenir la aparición de trastornos juntos o retrasar la aparición de una fase preclínicamente evidente de trastornos en individuos.

La expresión "cantidad de dosificación eficaz" pretende cuantificar la cantidad de cada agente, que logrará el objetivo de mejorar la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencia con respecto al tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que se evita efectos secundarios adversos normalmente asociados con terapias alternativas.

El término "grupos salientes" (también denominados "LG") se refiere generalmente a grupos que pueden desplazarse 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), sulfuros (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 desplazamiento del grupo saliente. Los nucleófilos se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos nucleofílicos incluyen, pero no se limitan a, aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard, especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones) y similares.

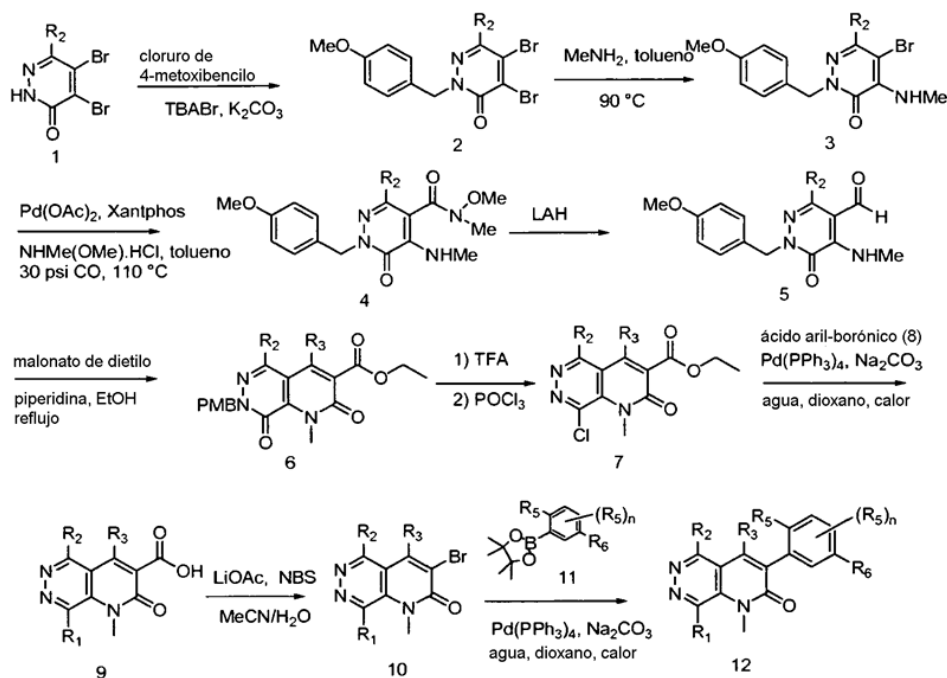
Procedimientos sintéticos generales

5 La presente invención comprende además procedimientos para la preparación de compuestos de fórmulas I, I-B, I-C y II. Los compuestos de fórmulas I, I-B, I-C y II pueden sintetizarse según los procedimientos descritos en el siguiente esquema 1 (correspondiente al método general A, respectivamente), en el que los sustituyentes son tal como se definen para las fórmulas I, I-B, I-C y II, anteriores, excepto cuando se indique adicionalmente. Los métodos sintéticos descritos a continuación son meramente a modo de ejemplo, y los compuestos de la invención también pueden sintetizarse mediante rutas alternativas tal como se aprecia por expertos habituales en la técnica.

La siguiente lista de abreviaturas usadas a lo largo de la memoria descriptiva representan lo siguiente y debe ayudar a entender la invención:

ACN, MeCN	-	acetonitrilo
BSA	-	albúmina sérica bovina
BOP	-	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxilo
Br ₂	-	bromo
CDI	-	carbonyldiimidazol
Cs ₂ CO ₃	-	carbonato de cesio
CHCl ₃	-	cloroformo
CH ₂ Cl ₂ , DCM	-	diclorometano, cloruro de metileno
DCC	-	diciclohexilcarbodiimida
DIC	-	1,3-diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA	-	diisopropiletilamina
DME	-	dimetoxietano
DMF	-	dimetilformamida
DMAP	-	4-dimetilaminopiridina
DMSO	-	dimetilsulfóxido
EDC	-	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et ₂ O	-	dietil éter
EtOAc	-	acetato de etilo
G, g, gm	-	gramo
h, hr	-	hora
H ₂	-	hidrógeno
H ₂ O	-	agua
HATU	-	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HBr	-	ácido bromhídrico
HCl	-	ácido clorhídrico
HOBt	-	1-hidroxibenzotriazol hidratado
HOAc	-	ácido acético
HPLC	-	cromatografía de líquidos a alta presión
IPA, IpOH	-	alcohol isopropílico

K_2CO_3	- carbonato de potasio
LG	- grupo saliente
$MgSO_4$	- sulfato de magnesio
EM	- espectro de masas
MeOH	- metanol
N_2	- nitrógeno
$NaCNBH_3$	- cianoborohidruro de sodio
Na_2CO_3	- carbonato de sodio
$NaHCO_3$	- bicarbonato de sodio
NaH	- hidruro de sodio
$NaOCH_3$	- metóxido de sodio
NaOH	- hidróxido de sodio
Na_2SO_4	- sulfato de sodio
NBS	- N-bromosuccinimida
NH_4Cl	- cloruro de amonio
NH_4OH	- hidróxido de amonio
NMP	- N-metilpirrolidinona
$P(t\text{-bu})_3$	- tri(terc-butil)fosfina
PBS	- solución salina tamponada con fosfato
Pd/C	- paladio sobre carbono
$Pd(PPh_3)_4$	- tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0)
$Pd(dppf)Cl_2$	- cloruro de (1,1-bisdifenilfosfinoferroceno)-paladio (II)
$Pd(OAc)_2$	- acetato de paladio
PyBop	- hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio
TA, ta	- temperatura ambiente
TBTU	- tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio
TEA, Et_3N	- trietilamina
TFA	- ácido trifluoroacético
THF	- tetrahidrofurano
UV	- luz ultravioleta

Esquema 1 (método A)

Las piridazino-piridinonas 12 sustituidas con fenilo, (fórmula I; el anillo mostrado como anillo de fenilo en el esquema 1 se denomina generalmente en el presente documento a lo largo de la memoria descriptiva anillo "B") pueden prepararse mediante el método descrito generalmente en el esquema 1, también denominado en el presente documento método A. Tal como se muestra, una dibromo-piridazinona 1 sustituida con R^2 deseable puede hacerse reaccionar con cloruro de 4-metoxibencilo en presencia de bromuro de tetrabutilamonio y una base adecuada, tal como una base de carbonato, por ejemplo carbonato de potasio tal como se muestra, para dar el aducto alquilado 2. Un bromuro del compuesto 2 puede aminarse selectivamente con metilamina en condiciones de reacción adecuadas tales como tolueno y calor tal como se muestra, para producir el producto intermedio de amino-metilpiridazinona 3. El otro bromuro de piridazinona 3 puede convertirse en la amida Weinreb correspondiente 4 en las condiciones mostradas anteriormente, y posteriormente reducirse con el aldehído correspondiente 5 con un agente reductor adecuado, tal como LAH tal como se muestra. El aldehído 5 puede convertirse en el éster correspondiente 6 usando el malonato apropiado tal como se muestra. Obsérvese que este método da compuestos en los que R^4 es metilo. Pueden emplearse procedimientos similares para producir compuestos de fórmulas I y II en las que R^4 es otros restos alquilo, tales como etilo, propilo, butilo, isopropilo, pentilo y similares.

El grupo protector de para-metoxibencilo del producto intermedio 6 puede eliminarse con un ácido, tal como TFA, seguido por conversión del carbonilo en el compuesto 6 en el cloruro correspondiente 7 usando métodos convencionales, tales como oxiclorigo de fósforo en condiciones adecuadas. Entonces el cloruro del producto intermedio 7 puede hacerse reaccionar con un ácido borónico aromático 8 para instalar un grupo R^1 aromático deseado para dar el producto intermedio 9, en condiciones de reacción de Suzuki o de tipo Suzuki, que se conocen generalmente en la técnica, y que se describen brevemente a continuación en el presente documento. Obsérvese que la reacción de Suzuki o similar emplea generalmente el uso de una base, base que también sirve para hidrolizar el éster en 7 para dar el ácido correspondiente 9. El ácido del compuesto 9 puede convertirse en el bromuro correspondiente 10 usando métodos convencionales, tales como con un agente de bromación adecuado tal como NBS en condiciones adecuadas, tales como las mostradas anteriormente. El aducto de bromo 10 puede someterse a condiciones de acoplamiento de Suzuki adecuadas, tales como las mostradas en el esquema 1, con un producto intermedio de éster borónico deseado 11 para dar la piridazino-piridinona sustituida deseada 12.

Los productos intermedios de éster borónico 8 y 11 pueden prepararse mediante métodos descritos en las siguientes referencias: (1) solicitud de patente internacional PCT n.º WO 2005073189, titulada "Preparation of fused heteroaryl derivatives as p38 kinase inhibitors" o (2) solicitud de patente internacional PCT n.º WO 2006094187, titulada "Preparation of phthalazine, aza- and diaza-phthalazine compounds as protein kinase, especially p38 kinase, inhibitors for treating inflammation and related conditions".

El método de Suzuki es una reacción que usa un reactivo de borano, tal como un producto intermedio de

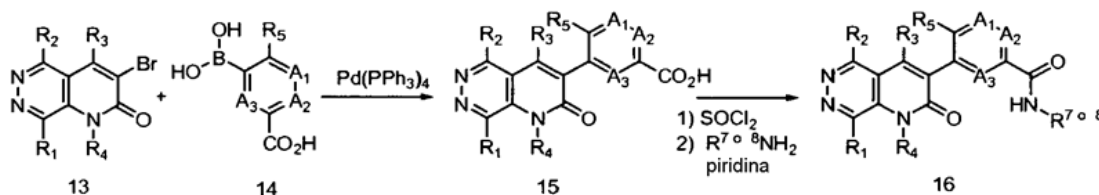
dioxaborolano 11 (también descrito en el esquema 3 a continuación como producto intermedio de borano B-A 8), y un reactivo que contiene un grupo saliente adecuado, tal como la Br-piridazino-piridinona 10 (Br es un grupo saliente halógeno adecuado "LG"). Tal como se aprecia por un experto habitual en la técnica, las reacciones de Suzuki también utilizan un catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ o Pd(dppf)Cl₂. Cuando LG es un haluro, el haluro puede ser un yoduro, un bromuro o incluso un cloruro (anillos B de cloro-piridilo o cloro-picolinilo experimentan reacciones de Suzuki en presencia de Pd(OAc)₂). También son adecuados otros LG. Por ejemplo, se sabe que se producen acoplamientos de Suzuki con un sulfonato, tal como trifluorometanosulfonato, como grupo saliente.

Las condiciones de la reacción de Suzuki pueden variar. Por ejemplo, las reacciones de Suzuki se llevan a cabo 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, dioxano, 2-butanol, acetonitrilo, DMF o una combinación de disolventes acuoso-orgánico o un sistema bifásico de disolventes. Además, la reacción puede requerir calor dependiendo de la piridazino-piridinona particular 10 y/o ácido o éster borónico 11, tal como se aprecia por los expertos en la técnica. Además, cuando el anillo B es un resto aromático, tal como fenilo, la reacción puede completarse en un periodo de tiempo corto con calor.

Se conocen otros métodos para instalar el boronato en un anillo aromático deseado. Por ejemplo puede emplearse química de acoplamiento de metales, tal métodos de acoplamiento de Stille, Kumada, Negishi, y similares, en los núcleos de piridazino-piridinona 7 ó 10 para preparar productos intermedios sustituidos con el anillo B cíclicos deseados.

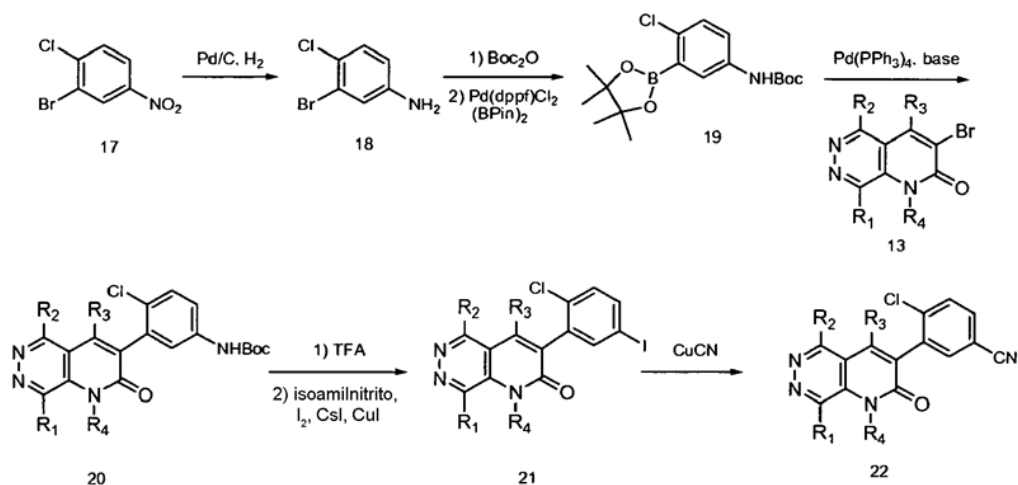
El método general mostrado en el esquema 1 para preparar compuestos de fórmula I de la invención también puede emplearse para preparar compuestos de fórmula II en la que uno de A¹⁻³ es N y el resto de A¹⁻³ son CR⁵.

Esquema 2

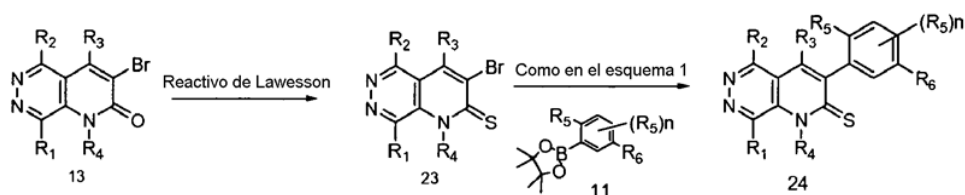


Alternativamente, las piridazino-piridinonas sustituidas 16, (en la que cada uno de A¹⁻³ independientemente, del anillo B puede ser o bien N o bien CR⁵ y R⁶ tal como se muestra es un grupo conector de amida) pueden prepararse mediante el método generalmente descrito en el esquema 2. En este método, las bromo-piridazino-piridinonas 13 pueden hacerse reaccionar con un ácido borónico sustituido con el anillo B deseado 14 en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como los mostrados o descritos en los esquemas 1 anteriores, para proporcionar el producto intermedio de piridazino-piridinona 15. El grupo ácido de 15 puede activarse para dar el cloruro de ácido correspondiente usando cloruro de tionilo, que entonces puede hacerse reaccionar con una amina sustituida deseablemente para producir compuestos finales 16 de fórmula I. De esta manera, el ácido carboxílico disponible de 15 permite, en una etapa de reacción única, variar los sustituyentes de grupos R⁷, R⁸ y/o R⁹, que están generalmente unidos al mismo.

Por ejemplo, el ácido de compuestos 15 ó 14, puede activarse para el acoplamiento mediante diversos LG de ácidos bien conocidos, tales como conversión en la especie de cloruro de ácido correspondiente tal como se muestra, seguido por tratamiento con un resto nucleófilo primario o secundario adecuado, tal como una amina sustituida apropiadamente tal como se muestra, para dar el producto de piridazino-piridinona deseado correspondiente 16.

Esquema 3

5 Pueden prepararse piridazino-piridinonas sustituidas 22 (en la que cada uno de A¹⁻³, independientemente, del anillo B es CR⁵) mediante el método generalmente descrito en el esquema 3. En este método, el grupo nitro de cloro-bromo-nitrobenzoceno 17 puede reducirse usando métodos convencionales, tales como mediante hidrogenación, para dar la amina libre 18. La amina 18 puede protegerse en primer lugar con un grupo protector adecuado tal como BOC, y luego convertirse en el boronato correspondiente 19 (tal como se muestra). El producto intermedio de boronato 19 puede hacerse reaccionar con pirazolo-piridinona 13 en condiciones de acoplamiento de Suzuki o similar adecuadas, tales como las mostradas anteriormente y en el esquema 1, para dar el producto intermedio acoplado 20. La Boc-amina 20 puede convertirse en el yoduro correspondiente 21 en condiciones convencionales, tales como eliminando en primer lugar el grupo BOC y convirtiendo la amina resultante en yoduro usando reactivos conocidos, tales como los mostrados anteriormente. El yoduro 21 puede convertirse en el grupo ciano correspondiente 22 en condiciones convencionales, tales como las descritas anteriormente. El grupo ciano se considera un síntón para un grupo de ácido carboxílico, en el que puede convertirse usando condiciones de reacción conocidas, ácido que puede funcionalizarse entonces según el esquema 2 anterior.

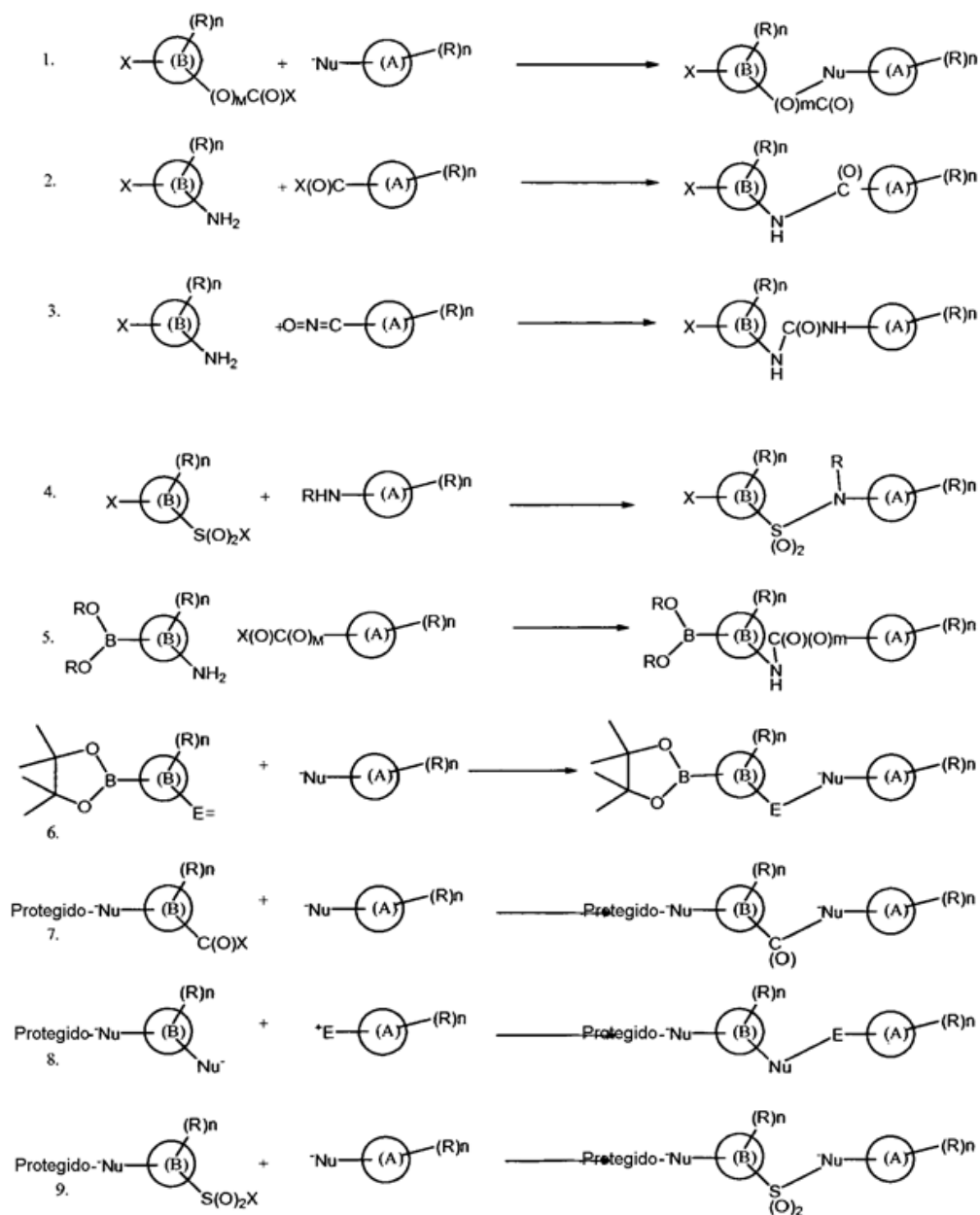
Esquema 4

20 Pueden prepararse piridazino-piridintionas sustituidas 24 mediante el método generalmente descrito en el esquema 4. En este método, el carbonilo del producto intermedio de bromo-piridazino-piridinona 13 puede convertirse en el tio-carbonilo correspondiente 23 usando métodos convencionales, tales como con reactivo de Lawesson en condiciones adecuadas. El tio-carbonilo 23 puede hacerse reaccionar con un boronato 11 (tal como se muestra en el método A, esquema 1) en condiciones de acoplamiento de Suzuki o de tipo Suzuki adecuadas para dar el aducto acoplado 24.

25 Otros diversos grupos R⁶ conectores están dentro del alcance de la presente invención. Tales otros grupos conectores pueden prepararse usando los métodos generales descritos en el esquema 5 a continuación. Tal como se ilustra en el esquema 5, los grupos R⁷ y R⁸ deseables se muestran como un anillo denominado anillo A. Sin embargo, la presente invención no se limita a lo mismo, y pretende que se interprete que lo que se representa como "anillo A" en el esquema 5 también incluye restos no cíclicos unidos al grupo conector R⁶, tal como se describe en las fórmulas I, I-A, I-B, I-C y II en el presente documento.

30

Esquema 5



El anillo B, tal como se ilustra en el esquema 5, está sustituido con un grupo conector R^6 . El grupo conector R^6 , incluyendo un grupo conector amino, carboxilo, sulfonilo, amido o urea, tal como se define en el presente documento en las fórmulas I, I-A, I-B y I-C y la fórmula II, conecta diversas sustituciones, incluyendo restos no cíclicos R^7 o anillos cíclicos R^7 y R^8 (generalmente denominados, y a los que se hace referencia en el esquema 5, y a lo largo de la memoria descriptiva, grupo "A" o anillo "A") al anillo "B". Este grupo conector puede unirse mediante diversos métodos de acoplamiento tal como se describe en el esquema 5. Cada uno de los nueve subesquemas, enumerados 1-9 anteriormente y descritos a continuación, utilizan los siguientes significados para $(R)_n$, X, Nu⁻, E⁺ y m: $(R)_n$ se refiere a un número n de sustituciones de R^9 en el que n es un número entero de desde 0-5; X se refiere generalmente a un "grupo saliente" (también denominado en el presente documento "LG") tal como un haluro (bromo, cloro, yodo o flúor), alquilsulfonato y otros grupos conocidos (véanse también definiciones en el presente documento); Nu⁻ se refiere generalmente a una especie nucleófila tal como una amina primaria o secundaria, un oxígeno, un azufre o una especie de carbono aniónico, ejemplos de nucleófilos incluyen, sin limitación, aminas, hidróxidos, alcóxidos y similares; E⁺ se refiere generalmente a una especie electrófila, tal como el átomo de carbono de un carbonilo, que es susceptible al ataque nucleófilo o se 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 carbodiimidias (DCC, EDC, CDI y similares), y otras especies electrófilas incluyendo haluros, isocianatos, iones de daizonio y similares; y m es o bien 0 o bien 1.

- 5 El acoplamiento del anillo B al A, tal como se muestra como productos en los subesquemas 1-9, puede producirse usando diversos métodos convencionales para unir los anillos B y A juntos. Por ejemplo, una unión de amida o de sulfonamida, tal como se muestra en los subesquemas 2 y 4, y 7 y 9 en los que el Nu⁻ es una amina, respectivamente, puede realizarse 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. Los disolventes adecuados incluyen, sin limitación, disolventes generalmente no nucleófilos, anhídridos, tales como tolueno, CH₂Cl₂, THF, DMF, DMSO, N,N-dimetilacetamida y similares, incluyendo combinaciones de disolventes de los mismos. La polaridad del disolvente puede oscilar, 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. Opcionalmente la reacción puede llevarse a cabo de manera limpia, es decir, sin ninguna base y/o disolvente. Estas reacciones de acoplamiento son generalmente rápidas y la conversión se produce normalmente en condiciones ambientales. Sin embargo, dependiendo del sustrato particular, tales reacciones pueden requerir calor, tal como se aprecia por los expertos en la técnica.
- 10
- 15
- 20 De manera similar, los carbamatos tal como se ilustran en los subesquemas 5 y 1 en los que Nu⁻ es una amina, anhídridos tal como se ilustra en el subesquema 1 en el que Nu⁻ es un oxígeno, las amidas inversas tal como se ilustra generalmente en el subesquema 8 en el que Nu⁻ es una amina y E⁺ es un cloruro de ácido, las ureas tal como se ilustra en el subesquema 3, tioamidas y tioureas en las que el oxígeno de carbonilo respectivo es un azufre, tiocarbamatos en los que el oxígeno de carbonilo respectivo y/u oxígeno de carbamato es un azufre y similares.
- 25 Aunque los métodos anteriores se describen así, no son exhaustivos, y pueden usarse otros métodos para la unión de grupos A y B juntos tal como se aprecia por los expertos en la técnica.

- Aunque se ilustra que los subesquemas 1-9 tienen los grupos de acoplamiento nucleófilo y electrófilo, tales como el grupo amino y grupos cloruro de ácido ilustrados en el subesquema 2, directamente unidos al sustrato, o bien el grupo A o bien el anillo B, en cuestión, la invención no se limita a lo mismo. Se contempla en el presente documento que estos grupos de acoplamiento nucleófilo y/o electrófilo pueden anclarse de su anillo respectivo. Por ejemplo, el grupo amina en el anillo B, y/o el grupo haluro de ácido en el grupo o anillo A, tal como se ilustra en el subesquema 2, pueden estar alejados de su unión directa al anillo por uno o más espaciadores de átomos, tales como por un espaciador de metileno, de etileno o similares. Tal como se aprecia por los expertos en la técnica, tal espaciador puede o no afectar a las reacciones de acoplamiento descritas anteriormente, y por consiguiente, puede ser necesario modificar tales condiciones de reacción para lograr la transformación deseada.
- 30
- 35

- Los métodos de acoplamiento descritos en los subesquemas 1-9 del esquema 6 también son aplicables para el acoplamiento de grupos o anillos A deseados a productos intermedios de pirazolo-piridinona-anillo B deseados, tales como a ácidos carboxílicos de anillo B sustituidos para sintetizar compuestos deseados de fórmulas I, I-A, I-B y I-C y fórmula II. Por ejemplo, un ácido piridazino-piridinona-benzoico sustituido deseablemente puede hacerse reaccionar con una amina primaria o secundaria sustituida deseablemente, tal como un grupo NHR⁷R⁸ o NHR⁷R⁸ 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-B deseado, y el compuesto final de las fórmulas I o I-B.
- 40

- Obsérvese que el resto B-A está conectado a través de un grupo conector "L". "L" puede ser cualquier grupo conector generalmente definido por los grupos R⁶ en las fórmulas I, I-A, I-B y I-C y la fórmula II, y particularmente incluye, sin limitación, una amida, una urea, una tiourea, una tioamida, una sulfonamida y similares, permitiendo átomos espaciadores o bien entre el anillo B y L y/o bien entre el anillo o grupo A y L, tal como se describió en el esquema 5 anterior.
- 45

- Para potenciar el entendimiento y apreciación de la presente invención, se exponen los siguientes ejemplos específicos (reactivos de partida, productos intermedios y compuestos de fórmulas I, I-A, I-B y I-C y II) y métodos para preparar compuestos de la invención. Debe apreciarse que los métodos generales anteriores y ejemplos específicos a continuación son meramente sólo para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos del alcance de esta invención de ninguna manera. Los siguientes métodos analíticos se usaron para purificar y/o caracterizar los compuestos, y productos intermedios, descritos en los ejemplos a continuación.
- 50

Métodos analíticos:

- 55 A menos que se indique lo contrario, todos los análisis de HPLC se realizaron en un sistema Agilent Model 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 disolvente A (H₂O/0,1% de TFA) y disolvente B (ACN/0,1% de TFA) con un gradiente de 11 min. desde el 5% hasta el 100% de

ACN. El gradiente fue seguido por un retorno de 2 min. hasta el 5% de ACN y un reequilibrado de aproximadamente 2,5 min. (lavado).

Método LC-EM:

5 Se usaron muestras en un sistema Agilent modelo 1100 de LC-MSD con una columna de fase inversa Phenomenex Synergi MAX-RP (4,0 μ) (2 x 50 mm) a 40°C. La velocidad de flujo fue constante y osciló desde aproximadamente 0,75 ml/min hasta aproximadamente 1,0 ml/min.

10 La fase móvil usó una mezcla de disolvente A (H₂O/0,1% de TFA) y disolvente B (ACN/0,1% de TFA) con un periodo de tiempo de 5 min. para un gradiente de desde el 10% hasta el 100% de disolvente B. El gradiente fue seguido por un periodo de 0,5 min para retornar al 10% de disolvente B y un reequilibrado (lavado) del 10% de disolvente B durante 1.5 min. de la columna.

Método de HPLC preparativa:

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

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

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

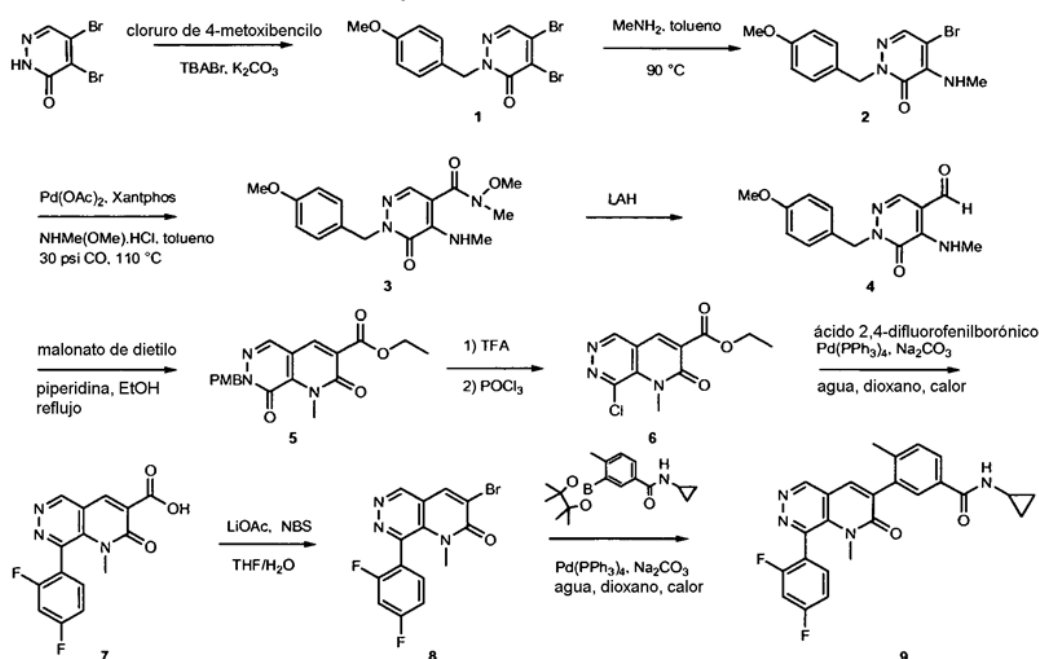
Espectro de RMN de protón:

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

Espectro de masas (EM)

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

Ejemplo 1 (mediante el método A)



Síntesis de N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida (9)

5 Etapa 1: 2-(4-metoxibencil)-4,5-dibromopiridazin-3(2H)-ona (1)

Se agitó una mezcla de 4,5-dibromopiridazinona (25 g, 98 mmol), carbonato de potasio anhidro (34 g, 246 mmol), cloruro de 4-metoxibencilo (14 ml, 103 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (1,6 g, 4,9 mmol) en CH₃CN (200 ml) a 45°C durante 3 h y luego a 80°C durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta 22°C y se filtró a través de un lecho de Celite. Se lavó el lecho con CH₂Cl₂, seguido por EtOAc, y se evaporó el filtrado combinado hasta la sequedad. Se suspendió el producto bruto en MeOH y se sonicó. Se recogió el sólido mediante filtración por succión, se lavó con MeOH, y se secó con aire para dar 2-(4-metoxibencil)-4,5-dibromopiridazin-3(2H)-ona como un sólido marrón. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con el 20% de hexano en CH₂Cl₂, para dar 2-(4-metoxibencil)-4,5-dibromopiridazin-3(2H)-ona como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,78 (s, 3 H), 5,25 (s, 2 H), 6,85 (d, J=8,53 Hz, 2 H), 7,40 (d, J=9,03 Hz, 2 H), 7,78 (s, 1H).

15 Etapa 2: 2-(4-metoxibencil)-5-bromo-4-(metilamino)piridazin-3(2H)-ona (2)

En un recipiente de reactor de presión de vidrio equipado con una barra de agitación magnética, se saturó tolueno (100 ml) con metilamina anhidra a 0°C, luego se añadió 2-(4-metoxibencil)-4,5-dibromopiridazin-3(2H)-ona (1) (22 g, 59 mmol). Se selló el recipiente y se agitó la suspensión y se calentó a 90°C durante 18 h. Se dejó enfriar la suspensión resultante hasta TA. Se burbujeó metilamina anhidra a través de la mezcla durante 15 min, se selló de nuevo el reactor, y se agitó la mezcla y se calentó a 90°C durante 18 h adicionales. Tras el enfriamiento hasta TA, se concentró la mezcla a vacío hasta la sequedad. Se suspendió el sólido marrón resultante en MeOH y se sonicó. Se recogió el sólido mediante filtración por succión, se lavó con MeOH, y se secó a vacío para dar 2-(4-metoxibencil)-5-bromo-4-(metilamino)piridazin-3(2H)-ona como un sólido amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 324, 326 (M+1, M+3).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,18 (d, J=5,5 Hz, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 5,09 (s, 2 H), 6,83 – 6,97 (m, 3 H), 7,23 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,69 (s, 1H).

25 Etapa 3: 1-(4-metoxibencil)-N-metoxi-N-metil-5-(metilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carboxamida (3)

Se cargó un recipiente de presión de vidrio equipado con un regulador de CO con 2-(4-metoxibencil)-5-bromo-4-(metilamino)piridazin-3(2H)-ona (2) (7,0 g, 22 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3,2 g, 32 mmol), fosfato de potasio (14 g, 65 mmol) y tolueno (60 ml). Se purgó la mezcla con Ar, luego se añadieron acetato de paladio (II) (0,24 g, 1,1 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (1,2 g, 2,2 mmol). Se selló el recipiente y se cargó con CO (30 psi) y se agitó la mezcla de reacción en un baño de aceite a 110°C detrás de un escudo contra explosiones durante 44 h. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua y CH₂Cl₂. Se filtró la mezcla bifásica a través de un lecho de Celite y se lavó el lecho con CH₂Cl₂.

Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto bruto como un residuo marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-3% de MeOH en CH₂Cl₂, para dar 1-(4-metoxibencil)-N-metoxi-N-metil-5-(metilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carboxamida como una espuma amarilla. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 333 (M+1).

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,70 (d, J=5,5 Hz, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 5,12 (s, 2 H), 6,81 – 6,94 (m, 2 H), 7,19 – 7,31 (m, 3 H), 7,52 (s, 1H).

Etapa 4: 1-(4-metoxibencil)-5-(metilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbaldehído (4)

10 Se trató una disolución de 1-(4-metoxibencil)-N-metoxi-N-metil-5-(metilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carboxamida (3) (4,60 g, 13,8 mmol) en THF (50,0 ml) con LAH 1,0 M en THF (15 ml, 15 mmol) a -78°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h, luego se extinguió cuidadosamente a 0°C con MeOH (1,0 ml), seguido por agua (1,0 ml) y HCl ac. 1 M (1,0 ml). Se filtró la suspensión resultante y se concentró el filtrado a vacío para dar 1-(4-metoxibencil)-5-(metilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbaldehído como un sólido amarillo pálido. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 274 (M+1).

Etapa 5: 7-(4-metoxibencil)-1-metil-2,8-dioxo-1,2,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]piridazina-3-carboxilato de etilo (5)

15 Se agitó una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-5-(metilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbaldehído (4) (3,78 g, 13,8 mmol), malonato de dietilo (4,20 ml, 27,7 mmol), piperidina (1,44 ml, 14,5 mmol) y EtOH (100 ml) a reflujo en un baño de aceite durante 5 h. Se dejó reposar la mezcla de reacción a TA durante 18 h para dar una suspensión. Se recogió el sólido mediante filtración por succión, se lavó con EtOH (10 ml), y se secó a vacío para dar 7-(4-metoxibencil)-1-metil-2,8-dioxo-1,2,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]piridazina-3-carboxilato de etilo como un sólido tostado. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 370 (M+1).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 4,29 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 6,89 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 7,31 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 8,27 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

Etapa 6: 8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazina-3-carboxilato de etilo (6)

25 Se calentó una disolución de 7-(4-metoxibencil)-1-metil-2,8-dioxo-1,2,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]piridazina-3-carboxilato de etilo (5) (2,45 g, 6,63 mmol) en TFA (15 ml) en un microondas a 125°C durante 150 min, luego se enfrió hasta TA. Se eliminaron los compuestos volátiles a vacío para dar 1-metil-2,8-dioxo-1,2,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]piridazina-3-carboxilato de etilo bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

30 En un MFR equipado con condensador de reflujo, se trató 1-metil-2,8-dioxo-1,2,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]piridazina-3-carboxilato de etilo (1,65 g, 6,63 mmol) con oxicluro de fósforo (8,00 ml, 85,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción en un baño de aceite a 110°C durante 90 min, y luego se enfrió hasta TA. Se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se trató el residuo con CH₂Cl₂, luego se concentró a vacío. Se trató el residuo con CH₂Cl₂/Et₂O y se recogió el sólido suspendido resultante mediante filtración por succión y se secó a vacío para dar 8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazina-3-carboxilato de etilo como un sólido verde. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 268 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 4,09 (s, 3 H), 4,45 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 8,29 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

Etapa 7: ácido 8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazina-3-carboxílico (7)

40 A una suspensión de 8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazina-3-carboxilato de etilo (6) (1,40 g, 5,23 mmol) en 3:1 1,4-dioxano:Na₂CO₃ ac. 2 M (16 ml), se le añadieron ácido 2,4-difluorofenilborónico (1,03 g, 6,54 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,484 g, 0,418 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un microondas a 100°C durante 75 min, luego se añadió más sólido de Na₂CO₃ (100 mg) y se calentó la mezcla de reacción en el microondas a 100°C durante 2 h adicionales. Se diluyó la mezcla con agua y se lavó con CH₂Cl₂. Luego se acidificó la fase acuosa con HCl 5 N hasta pH ~2 y se extrajo con CHCl₃/iPrOH (4:1). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar ácido 8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazina-3-carboxílico como un sólido marrón. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 318 (M+1).

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,13 (s, 3 H), 7,29 – 7,40 (m, 1H), 7,50 (td, J=2,4, 9,8 Hz, 1H), 7,82 (td, J=6,7, 8,6 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,57 (s, 1H).

Etapa 8: 3-bromo-8-(2,4-difluorofenil)-1-metilpirido[3,2-d]piridazin-2(1H)-ona (8)

50 A una suspensión de ácido 8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazina-3-carboxílico (7) (1,00 g, 3,15 mmol) en 10:1 THF:H₂O (11 ml), agitada a 55°C, se le añadió acetato de litio dihidratado (67 mg, 0,66 mmol). Se agitó la mezcla a 55°C y se trató con NBS (1,51 g, 8,48 mmol) en tres porciones iguales a intervalos de 30 min. Después de completarse la adición de NBS, se agitó la mezcla de reacción durante 1 h adicional a 55°C. En un matraz separado, se trató una suspensión de ácido 8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-

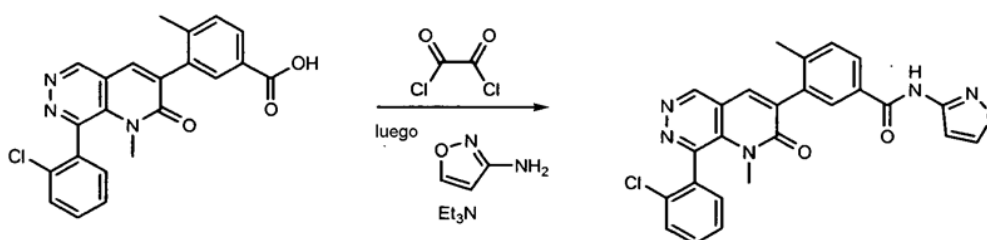
d]piridazina-3-carboxílico (7) (0,92 g, 2,89 mmol) en 10:1 THF:H₂O (10 ml) agitada a 55°C con acetato de litio dihidratado (62 mg, 0,61 mmol) seguido por NBS (1,39 g, 7,80 mmol) en las mismas condiciones. Al completarse la reacción, se combinaron las dos mezclas de reacción, se diluyeron con agua, y se extrajeron con CH₂Cl₂. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con el 20% de THF en agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en gel de sílice [eluyendo con un gradiente del 10-40% de B en A en el que los eluyentes fueron: A = CH₂Cl₂; B = 1:49,5:49,5 MeOH: EtOAc; CH₂Cl₂] para dar 3-bromo-8-(2,4-difluorofenil)-1-metilpirido[3,2-d]piridazin-2(1H)-ona como un sólido amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 350, 352 (M+1, M+3).

¹H RMN (400 MHz CDCl₃) δ ppm 3,36 (s, 3 H), 6,92 – 7,04 (m, 1H), 7,15 (td, J=2,0, 8,2 Hz, 1H), 7,78 (td, J=6,3, 8,4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

Etapa 9: N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida (9)

A una suspensión de 3-bromo-8-(2,4-difluorofenil)-1-metilpirido[3,2-d]piridazin-2(1H)-ona (8) (80,0 mg, 0,227 mmol) en 3:1 1,4-dioxano:Na₂CO₃ ac. 1 M (3,2 ml) se le añadieron N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (82,1 mg, 0,273 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (21,0 mg, 0,0182 mmol). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un microondas a 100°C durante 55 min y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con CHCl₃/iPrOH (4:1). Se lavó el extracto orgánico combinado con Na₂CO₃ 2 M, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice [eluyendo con un gradiente del 40-50% de B en A en el que los eluyentes fueron: A = CH₂Cl₂; B = 4% de MeOH en EtOAc] para dar N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida como un sólido blanco. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 447 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,52 – 0,60 (m, 2 H), 0,64 – 0,73 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,85 (td, J=3,9, 7,3 Hz, 1H), 3,16 (s, 3 H), 7,32 – 7,42 (m, 2 H), 7,45 – 7,54 (m, 1H), 7,74 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,79 – 7,91 (m, 2 H), 8,19 (s, 1H), 8,41 (d, J=3,9 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H).

Ejemplo 2 (mediante el método B)



Síntesis de 3-(8-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-N-(isoxazol-3-il)-4-metilbenzamida

A una suspensión de ácido 3-(8-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzoico (100 mg, 0,25 mmol; preparado mediante el método general mostrado en el esquema 2) en DCM a 0°C se le añadió cloruro de oxalilo (43,7 µl, 0,49 mmol) seguido por una gota de DMF. Se agitó la reacción a 0°C durante 15 min, luego se calentó hasta TA durante 1 h. Se eliminaron los disolventes volátiles a presión reducida y se disolvió el residuo en DCM. A la mezcla de reacción se le añadieron 3-aminoisoxazol (54,6 µl, 0,74 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (42,9 µl, 0,25 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a TA durante 3 h, luego se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el material bruto residual con HPLC de fase inversa [gradiente de elución del 10-50% de (0,1% de TFA en acetonitrilo) en (0,1% de TFA) en agua] y se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a vacío. Se agitó la mezcla bruta restante con EtOAc y Na₂CO₃ sat. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera, se separó, luego se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar 3-(8-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-N-(isoxazol-3-il)-4-metilbenzamida (33,0 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,43 (1H, s), 9,48 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,95 – 8,10 (2 H, m), 7,76 – 7,86 (1H, m), 7,56 – 7,74 (3 H, m), 7,46 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,05 (1H, s), 3,12 (3 H, s), 2,24 (3 H, s); masa hallada: LC-EM (ESI): *m/e* = 472/474

Estas descripciones detalladas de los ejemplos se encuentran dentro del alcance y sirven para ejemplificar los procedimientos sintéticos generales descritos anteriormente que forman parte de la invención. Estas descripciones detalladas no pretenden ser una restricción del alcance de la invención.

Los siguientes ejemplos en la tabla 1 ayudarán adicionalmente a entender y apreciar la invención. Los compuestos de los ejemplos 1-33 se prepararon según métodos A y B a modo de ejemplo, que corresponden, respectivamente, a los ejemplos 1 y 2 anteriores descritos anteriormente, y más generalmente a los esquemas 1 y 2. Los ejemplos de

5 compuestos se nombran según el convenio de nomenclatura ACD, de manera asociada con el software ISIS. Se registran los datos espectrales de masas en $M+H^+$, que es el ión positivo tal como se mide por un método de ionización por electrospray. Se proporcionan los datos de ensayo biológico para aquellos compuestos a modo de ejemplo en la tabla 1 que se sometieron a prueba en, y se calcularon los datos a partir de, los ensayos celulares y de sangre completa humana. No todos los ejemplos de compuestos se usaron en los ensayos en el momento de presentar esta solicitud, y por consiguiente no se proporcionan datos en la tabla.

Tabla 1

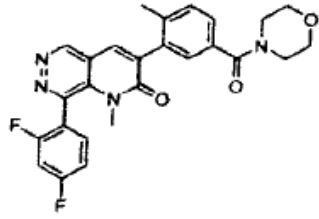
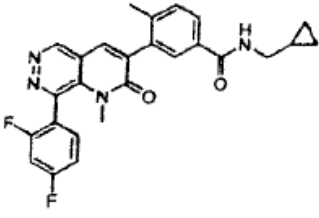
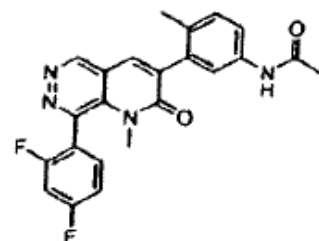
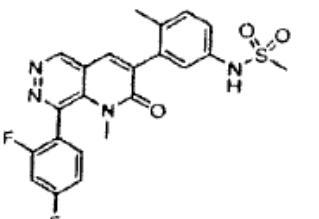
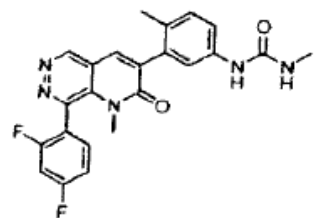
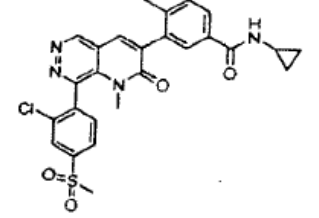
Ej. n.º	Nombre	EM (M+H+)	Método	WB TNF/IL-8 CI_{50} (nM)	CI_{50} de p38 α (nM)
1	N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida	447	A	2,1	2,3
2	3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida	407	A	13	3
3	N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida	465	A	1,6	1,7
4	Ácido 4-cloro-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzoico	428	A	>2500	>1000
5	4-cloro-N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida	467/469	A	8,3	1,6
6	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-metil-2-oxo-8-o-tolil-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida	425	A	1	11,4
7	N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-metil-2-oxo-8-o-tolil-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida	443	A	1,2	1,5
8	3-(8-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	445/447	A	1,7	1,6
9	N-ciclopropil-3-(8-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida	497	A	7,3	2
10	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-metil-2-oxo-8-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida	479	A	4,2	2,9
11	N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-metil-2-oxo-8-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida	497	A	2,2	2,4
12	N-ciclopropil-3-(8-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida	443	A	2,0	2,5
13	N-ciclopropil-3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida	463/465	A	4,3	2,8
14	3-(8-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida	463	A	1,1	2,4
15	3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	487	B	4,1	7,5
16	N-ciclopropil-3-fluoro-5-(8-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida	461	A	2,3	3
17	3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida	481/483	A	1,9	1,8
18	3-(8-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	463	A	2,2	1,7
19	3-(8-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida	481	A	1,5	1,6
20	3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida	477/479	A	15,6	4,1
21	3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-3-isoxazolilo-4-	490/492	B	1,5	0,8

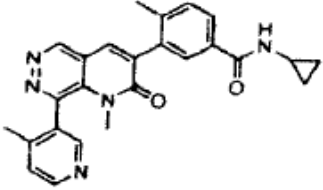
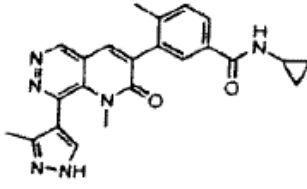
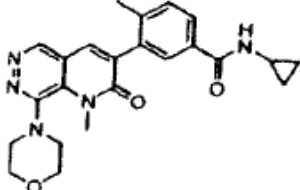
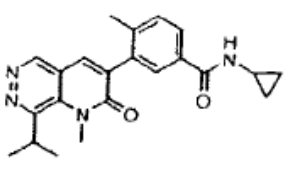
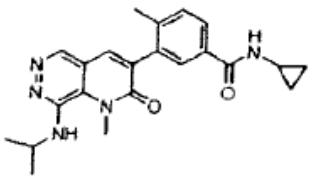
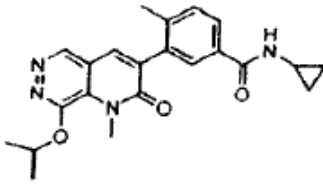
	metilbenzamida				
22	N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida	479	A	1,0	1,3
23	N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida	461	A	1,5	1,5
24	3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida	506/508	B	9,3	1
25	3-(8-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-3-isoxazolil-4-metilbenzamida	472/474	B	1	0,9
26	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-metil-8-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)benzamida	503,1	A	10	3,3
27	N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-metil-8-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)benzamida	521,1	A	3,9	2,5
28	3-(8-(2-clorofenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	459	A	1	1
29	3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida	461	A	5	3
30	N-ciclopropil-4-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-5-metil-2-piridincarboxamida	448	A	38	14
31	3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N,4-dimetilbenzamida	421	B	30	2,7
32	3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida	490,1	B	7,3	1,2
33	3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-3-isoxazolil-4-metilbenzamida	473	B	1,7	1

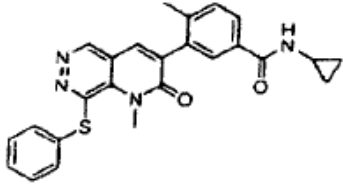
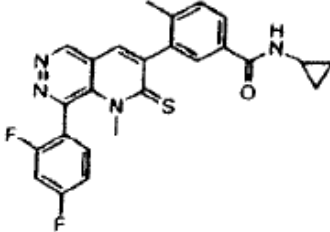
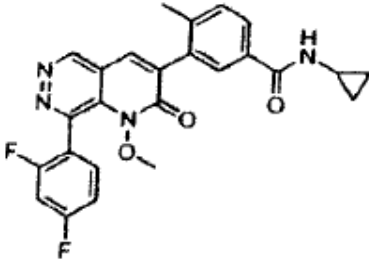
Los siguientes ejemplos en la tabla 2 son compuestos representativos adicionales que ayudarán adicionalmente a entender y apreciar la invención. Los compuestos se nombran según el convenio de nomenclatura ACD, de manera asociada con el software ISIS.

Tabla 2

Ej. n.º	Nombre del compuesto	Estructura química
34	3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metil-N-fenilbenzamida	
35	3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metil-N-(piridin-4-il)benzamida	

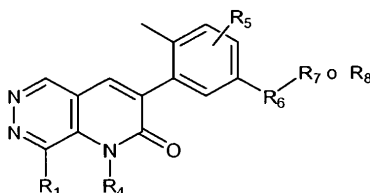
<p>36</p>	<p>8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-3-(2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)fenil)pirido[2,3-d]piridazin-2(1H)-ona</p>	
<p>37</p>	<p>N-ciclopropilmetil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida</p>	
<p>38</p>	<p>N-(3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metilfenil)acetamida</p>	
<p>39</p>	<p>N-(3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metilfenil)metanosulfonamidamida</p>	
<p>40</p>	<p>1-(3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metilfenil)-3-metilurea</p>	
<p>41</p>	<p>3-(8-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida</p>	

<p>42</p>	<p>N-ciclopropil-4-metil-3-(1-metil-8-(4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)benzamida</p>	
<p>43</p>	<p>N-ciclopropil-4-metil-3-(1-metil-8-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)benzamida</p>	
<p>44</p>	<p>N-ciclopropil-4-metil-3-(1-metil-8-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)benzamida</p>	
<p>45</p>	<p>N-ciclopropil-3-(8-isopropil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida</p>	
<p>46</p>	<p>N-ciclopropil-3-(8-isopropilamino)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida</p>	
<p>47</p>	<p>N-ciclopropil-3-(8-isopropoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida</p>	

48	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-metil-2-oxo-8-(feniltio)-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)benzamida	
49	N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-tioxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida	
50	N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida	

Los siguientes compuestos en la tabla 3 son ejemplos representativos adicionales de fórmula I como se proporcionan en la presente invención.

Tabla 3



Ej. n.º	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷ o R ⁸
51	3,5 difluoro-Ph	-CH ₂ CH ₃	H	-C(O)NH-	oxazolilo
52	morfolina	-CH ₃	H	-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
53	piperazina	-CH ₂ CH ₃	H	-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
54	piperidina	-CH ₃	H	-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
55	fenilo	-CH ₃	F	-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
56	m-CH ₃ -fenilo	-CH ₂ CH ₃	Cl	-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
57	m-Cl-fenilo	-CH ₂ CH ₃	OCH ₃	-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
58	o-CH ₃ -fenilo	-CH ₂ CH ₃	H	-NHC(O)-	piridilo
59	-S-fenilo	-CH ₃	F	-C(O)NH-	morfolinilo
60	-NH-fenilo	-OCH ₃	Cl	-C(O)NH-	metilo
61	-O-isopropilo	-CH ₂ CH ₃	H	-NHC(O)-	etilo
62	morfolina	-CH ₃	F	-C(O)NH-	propilo
63	N-CH ₃ -imidazol	-OCH ₃	Cl	-S(O) ₂ NH-	imidazolilo
64	pirazol	-CH ₂ CH ₃	H	-C(O)NH-	pirazolilo
65	triazol	-CH ₃	F	-NHC(O)-	furanilo
66	tiofeno	-OCH ₃	Cl	-C(O)NH-	tiadiazolilo
67	2-CH ₃ -tiofeno	-CH ₂ CH ₃	H	-C(O)NHC(O)-	isotiazolilo
68	-NH-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₃	F	-S(O) ₂ NH-	ciclopropilo
69	-NH-ciclopropilo	-CH ₃	Cl	-C(O)NH-	metilo
70	-O-isobutilo	-OCH ₃	H	-NHS(O) ₂ -	ciclopropilo
71	2,4-difluoro-Ph	-CH ₂ CH ₃	H	-C(O)NH-	isotiazolilo

72	2,6-difluoro-Ph	-CH ₃	F	-NHC(O)-	ciclopropilo
73	2,6-difluoro-Ph	-CH ₃	Cl	-C(O)NH-	metilo
74	o-CH ₃ -fenilo	-OCH ₃	OCH ₃	-C(O)NH-	ciclopropilo
75	-S-fenilo	-CH ₂ CH ₃	H	-C(O)NH-	imidazolilo
76	-NH-fenilo	-CH ₃	F	-NHC(O)-	pirazolilo
77	-O-isopropilo	-OCH ₃	Cl	-C(O)NH-	furanilo
78	morfolina	-CH ₂ CH ₃	OCH ₃	-S(O) ₂ NH-	tiadiazolilo
79	3,5-difluoro-Ph	-CH ₂ CH ₃	H	-C(O)NH-	isoxazolilo
80	morfolina	-CH ₃	H	-C(O)NH-	pirazolilo
81	piperazina	-CH ₂ CH ₃	H	-C(O)NH-	imidazolilo
82	piperidina	-CH ₃	H	-C(O)NH-	triazolilo
83	fenilo	-CH ₃	F	-C(O)NH-	tetrazolilo
84	m-CH ₃ -fenilo	-CH ₂ CH ₃	Cl	-C(O)NH-	tioazolilo
85	2-Cl-fenilo	-CH ₂ CH ₃	OCH ₃	-C(O)NH-	isotiazolilo
86	2-CH ₃ -fenilo	-CH ₂ CH ₃	H	-NHC(O)-	fenilo
87	4-CH ₃ -fenilo	-CH ₃	H	-NHC(O)-	ciclopropilo
88	4-Cl-fenilo	-CH ₂ CH ₃	di-F	-NHC(O)NH-	etilo
89	3-Cl-fenilo	-CH ₃	di-Cl	-NHC(O)-	propilo
90	3-CH ₃ -fenilo	-CH ₃	OCH ₃	-NHC(O)-	butilo
91	2-tiofeno	-CH ₂ CH ₃	CF ₃	-NHC(O)NH-	isopropilo
92	3-tiofeno	-CH ₃	OCF ₃	-NHC(O)-	isobutilo
93	2-piridina	-CH ₂ CH ₃	OH	-NHC(O)-	ciclopentilo
94	1-morfolinilo	-(CH ₂) ₂ CH ₃	F	-C(O)NH-	etilo
95	1-piperazinilo	-CH ₃	Cl	-C(O)NH-	oxazolilo
96	1-piperidinilo	-CH ₂ CH ₃	OCH ₃	-C(O)NH-	isoxazolilo
97	3,5-difluoro-Ph	-CH ₃	F	-C(O)NH-	isotiazolilo
98	3-Cl-fenilo	-CH ₂ CH ₃	Cl	-C(O)NH-	tiazolilo
99	3-CH ₃ -fenilo	-CH ₃	OCH ₃	-C(O)NH-	etilo
100	2-tiofeno	-CH ₂ CH ₃	H	-C(O)NH-	etilo
101	fenilo	-CH ₃	-NHCH ₃	-NHC(O)-	isoxazolilo
102	3-amido-1-pirrolidinilo	-CH ₃	H	-NHC(O)-	pirazolilo
103	3-amido-1-piperidinilo	-CH ₂ CH ₃	H	-NHC(O)-	imidazolilo
104	4-amido-1-piperidinilo	-CH ₃	F	-NHC(O)-	triazolilo
105	4N-CH ₃ -1-piperizinilo	-CH ₂ CH ₃	Cl	-S(O) ₂ NH-	tetrazolilo
106	2-Cl-fenilo	-(CH ₂) ₂ CH ₃	OCH ₃	-S(O) ₂ NH-	tioazolilo
107	2-CH ₃ -fenilo	-CH ₃	F	-S(O) ₂ NH-	isotiazolilo
108	4-CH ₃ -fenilo	-CH ₂ CH ₃	Cl	-S(O) ₂ NH-	fenilo
109	4-Cl-fenilo	-CH ₂ CH ₃	OCH ₃	-S(O) ₂ NH-	ciclopropilo
110	3-Cl-fenilo	-CH ₃	F	-C(O)NH-	etilo
111	3-CH ₃ -fenilo	-CH ₃	-NHCH ₃	-C(O)NH-	propilo
112	2-tiofeno	-CH ₂ CH ₃	H	-C(O)NH-	etilo
113	3-tiofeno	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	-C(O)NH-	quinolinilo
114	2-piridina	-CH ₃	F	-C(O)NH-	isoquinolinilo
115	1-morfolinilo	-CH ₂ CH ₃	Cl	-C(O)NH-	ciclopropilo
116	1-piperazinilo	-CH ₂ CH ₃	CN	-NHC(O)-	propilo
117	1-piperidinilo	-CH ₃	CF ₃	-NHC(O)-	ciclopropilo
118	ciclohexil-N-	-CH ₃	OH	-NHC(O)-	ciclopropilo
119	morfolina-(CH ₂) ₂ -N-	-CH ₂ CH ₃	NHCH ₃	-NHC(O)-	propilo
120	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	-NHC(O)-	propilo
121	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	acetilo	-NHC(O)-	ciclopropilo
122	3-OH-1-pirrolidinilo	-CH ₂ CH ₃	H	-NHC(O)-	propilo
123	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	-NHC(O)-	propilo
124	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	acetilo	-C(O)NH-	isoxazolilo
125	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	-C(O)NH-	pirazolilo
126	4N-CH ₃ -1-piperizinilo	-CH ₃	H	-C(O)NH-	imidazolilo
127	2-Cl-fenilo	-CH ₂ CH ₃	H	-C(O)NH-	triazolilo
128	2-CH ₃ -fenilo	-CH ₂ CH ₃	H	-C(O)NH-	tetrazolilo
129	4-CH ₃ -fenilo	-CH ₃	CN	-C(O)NH-	tioazolilo
130	4-Cl-fenilo	-CH ₃	H	-S(O) ₂ NH-	isotiazolilo
131	3-Cl-fenilo	-CH ₂ CH ₃	H	-S(O) ₂ NH-	fenilo
132	3-CH ₃ -fenilo	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	-S(O) ₂ NH-	ciclopropilo

133	2-tiofeno	-CH ₃	H	-S(O) ₂ NH-	etilo
134	3-tiofeno	-CH ₂ CH ₃	H	-S(O) ₂ NH-	propilo
135	2-piridina	-CH ₂ CH ₃	H	-S(O) ₂ NH-	isoxazolilo
136	4-F-fenilo	-CH ₃	CH ₃	-S(O) ₂ NH-	pirazolilo

Aunque los ejemplos y esquemas descritos anteriormente proporcionan procedimientos para sintetizar los compuestos, y productos intermedios de los mismos, de fórmulas I, I-A, I-B, I-C y II, debe apreciarse que pueden usarse 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 protegidos o necesitan protegerse en la preparación de los compuestos de la invención, ya que no se pretende que participen en una reacción específica o transformación química, pueden usarse diversos grupos protectores convencionales conocidos. Por ejemplo, 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 reacción. Los expertos habituales en la técnica saben, o pueden establecer fácilmente, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones descritas en el presente documento.

Se describen la protección de grupos funcionales mediante grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de eliminación (comúnmente denominadas "desprotección"), 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 and J. Meienhofer editors, Academic Press, Londres y Nueva York (1981), en *Methoden der Organischen Chemie* (métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4ª edición, Volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974), en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, *Aminosäuren, Peptide, Proteine* (aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basel (1982) y en Jochen Lehmann, *Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate* (química de hidratos de carbono: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

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

Las sales de ácido habitualmente pueden convertirse en compuestos de base libre, por ejemplo tratando la sal con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metal alcalino, hidrogenocarbonatos de metal alcalino o hidróxidos de metal alcalino, normalmente carbonato de potasio o hidróxido de sodio. Se describen formas de sal a modo de ejemplo y su preparación en el presente documento en la sección de Definición de la solicitud.

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 se aprecia por 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 disolventes deben poder solubilizar parcial o totalmente los reactivos en ausencia o en presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes de neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos, normalmente intercambiadores catiónicos por ejemplo en forma H⁺. La capacidad del disolvente para permitir y/o influir sobre el avance o la tasa de la reacción depende generalmente del tipo y propiedades del/de los disolvente(s), incluyendo las condiciones de reacción la temperatura, presión, condiciones atmosféricas tales como en una atmósfera inerte en argón o nitrógeno, y concentración, y los propios reactivos.

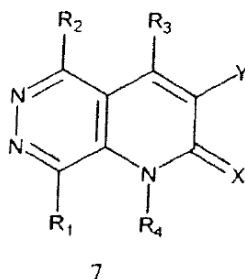
Los disolventes adecuados para llevar a cabo reacciones para sintetizar compuestos de la invención incluyen, sin limitación, agua; ésteres, incluyendo alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, acetato de etilo; éteres incluyendo éteres alifáticos, por ejemplo, Et₂O y dimetil éter de etilenglicol 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 CH₃CN; hidrocarburos halogenados, incluyendo CH₂Cl₂, CHCl₃ y CCl₄; amidas ácidas incluyendo DMF; sulfóxidos, incluyendo DMSO; bases, incluyendo bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina; ácidos carboxílicos, incluyendo ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo, AcOH; ácidos inorgánicos incluyendo HCl, HBr, HF, H₂SO₄ y similares; anhídridos de ácido carboxílico, 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 únicamente orgánicos o combinaciones de disolventes que contienen agua por ejemplo, disoluciones acuosas. Estos disolventes y mezclas de disolventes también pueden usarse en el "tratamiento final" de la reacción así como en el procesamiento de la reacción y/o aislamiento del/de los producto(s)

de reacción, tal como en la cromatografía.

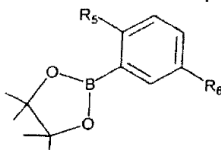
Los materiales de partida de la invención, o bien se conocen, están comercialmente disponibles, o bien pueden sintetizarse en analogía a, o según, métodos que se conocen en la técnica. Muchos materiales de partida pueden prepararse según procedimientos conocidos y, en particular, pueden prepararse usando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

Cuando se sintetiza un compuesto de fórmulas I, I-A, I-B, I-C y II según un procedimiento deseado, las etapas pueden llevarse a cabo en un orden adecuado para preparar el compuesto, incluyendo un procedimiento descrito en el presente documento o mediante un orden alternativo de etapas descritas en el presente documento, y pueden ir precedidas, o seguidas, por etapas de protección/desprotección adicionales cuando 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_3 y similares), catalizadores y formas de sal de los anteriores. Los productos intermedios pueden aislarse o continuarse *in situ*, con o sin purificación. En la técnica se conocen métodos de purificación e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (fase líquida y gaseosa, y similares), extracción, destilación, trituración, HPLC de fase inversa y similares. Las condiciones de reacciones tales como temperatura, duración, presión y atmósfera (gas inerte, ambiental) se conocen en la técnica y pueden ajustarse según sea apropiado para la reacción. En la técnica se conocen transformaciones de química sintética y metodologías del grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de compuestos inhibidores descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, las descritas 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 and 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, Berlin 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 para preparar un compuesto de fórmula I, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 7



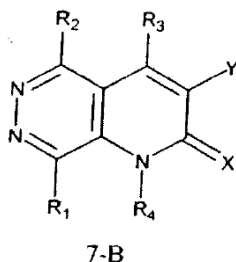
en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X son como se definen en el presente documento e Y es un halógeno, con un ácido



borónico que tiene una fórmula general

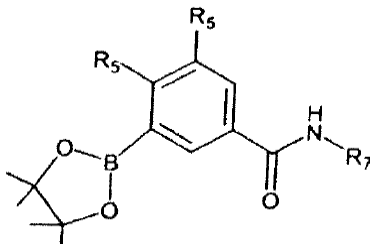
.., en la que R^5 y R^6 son como se definen en el presente documento, para preparar un compuesto de fórmula I.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula I-B, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 7-B,



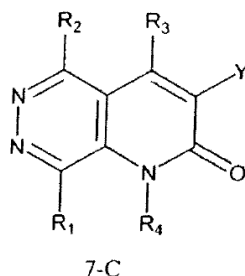
35

en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X son como se definen en el presente documento e Y es un halógeno, con un ácido

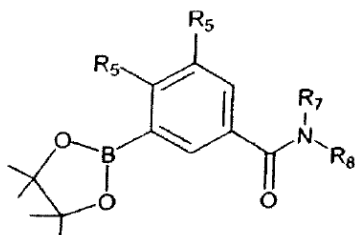


borónico que tiene una fórmula general $\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}_5)_2\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_7$, en la que cada R^5 y R^7 son como se definen en el presente documento, para preparar un compuesto de fórmula I-B.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula I-C, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 7-C



en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en el presente documento e Y es un halógeno, con un ácido borónico



que tiene una fórmula general $\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}_5)_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{R}_7$, en el que R^5 , R^7 y R^8 son como se definen en el presente documento, para preparar un compuesto de fórmula I-C.

10 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 individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas estas 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, ditoluoiltartárico y canforsulfónico y luego la separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguido por liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral ópticamente elegida 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 mediante medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación y luego hidrolizarse para proporcionar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención también pueden obtenerse 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.

30 Los compuestos también pueden producirse en formas isoméricas de doble enlace 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, por lo cual se pretende que se unan a dicho átomo, o pueden dibujarse sin unirse a un átomo específico, por lo cual se pretende que se unan a cualquier átomo disponible que no esté ya sustituido con un átomo distinto de H (hidrógeno).

5 La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los mencionados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico habitualmente hallado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl .

10 Los compuestos de la presente invención que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Determinados compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármaco y/o de sustrato. Se prefieren particularmente isótopos tritiados, es decir, ^3H y de carbono 14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede dar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención pueden prepararse generalmente sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.

20 Evaluación biológica

Los compuestos de la invención pueden modificarse adjuntando funcionalidades apropiadas para potenciar propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones se conocen en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumento de la biodisponibilidad oral, aumento de la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteración del metabolismo y alteración de 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 de potenciar el paso del compuesto a través de una membrana hidrófoba, tal como una pared celular.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención (fórmulas I, I-A, I-B y I-C y fórmula II) varían con el cambio estructural, en general, la actividad que poseen 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 por una serie de ensayos *in vitro* farmacológicos, así como modelos animales *in vivo*.

Los siguientes ensayos se usaron para caracterizar la capacidad de los compuestos de la invención para modular la actividad de la enzima p38 humana, inhibir la producción de TNF- α y citocinas de interleucina, incluyendo IL-1, IL-1- β , IL-6 e IL-8 y/o evaluar la eficacia de un compuesto en un modelo animal *in vivo*. Otro 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 compuestos de la invención para inhibir COX-1 y/o COX-2.

Ensayo de p38 α humana recombinante activada y purificada

Tampón de reacción de cinasa: El tampón de reacción de cinasa para ensayos HTRF de p38 α consiste en Tris 50 mM -pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, BSA 0,1 mg/ml, Na₃VO₄ 100 μM y DTT 0,5 mM.

40 Tampón de detección de HTRF: El tampón de detección de HTRF contiene HEPES 100 mM-pH 7,5, NaCl 100 mM, 0,1% de BSA, 0,05% de Tween-20 y EDTA 10 mM.

Dilución en serie de compuestos: Se disolvieron compuestos en DMSO al 100% y se diluyeron en serie (3 veces, 10 puntos) en una placa de microtitulación de 96 pocillos de polipropileno (placa de fármaco). La concentración de partida final de los compuestos en los ensayos enzimáticos de p38 α fue de 1 μM . Se reservaron las columnas 6 y 12 (controles HI y controles LO respectivamente) en la placa de fármaco como controles y sólo contenían DMSO.

Reacción de cinasa: Se llevaron a cabo las reacciones de cinasa p38 α en una placa de ensayo de fondo redondo negra de 96 pocillos de polipropileno en un volumen total de 30 μL de tampón de reacción de cinasa. Se mezcló una concentración apropiada de enzima purificada y activada (humana recombinante) con una concentración indicada de ATP y GST-ATF2-Avitag 100 nM, en presencia o ausencia (control HI) de compuesto. Véase la tabla a continuación para concentraciones reales. En ausencia de sustrato, se midió el fondo como control LO. Se dejó incubar la reacción durante 1 hora a TA.

Concentraciones de reactivo de ensayo: Las concentraciones de reactivo finales fueron de p38 α 1 nM y ATP 50 μM . La Km para ATP de la enzima fue de 103 μM , dando una razón de concentración de ATP con respecto a Km de 0,49.

Detección de HTRF: Se terminó la reacción de cinasa y se reveló fosfo-ATF2 mediante la adición de 30 µL de tampón de detección de HTRF complementado con Eu-anti-pTP 0,1 nM y SA-APC 4 nM. Después de una incubación de 60 minutos 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 después de la excitación) a 620 nm (fluorescencia de europio nativo) y 665 nm (fluorescencia de europio transferida a alofocianina, un índice de fosforilación de sustrato) (Park *et al.*, 1999).

Análisis de datos: Se calculó la proporción de sustrato fosforilado en la reacción de cinasa en presencia de compuesto en comparación con el fosforilado en presencia de vehículo de DMSO solo (control HI) usando la fórmula: % de control (POC) = (compuesto – LO promedio)/(HI promedio – LO promedio)*100. Se ajustaron los datos (que consistían en POC y concentración del inhibidor en µM) a una ecuación de 4 parámetros ($y = A + ((B-A)/(1 + ((x/C)^D))$), en la que A es el valor y (POC) mínimo, B es el y (POC) máximo, C es el x (concentración del 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 del compuesto en el punto de inflexión C) usando la ecuación de Cheng-Prussóf: $K_i = CI_{50} / (1 + S/K_m)$, en la que S es la concentración del sustrato de ATP y Km es la constante de Michaelis para ATP tal como se determinó experimentalmente. Se expresaron todos los resultados como la media ± el error estándar de la media. Se llevaron a cabo la adquisición de datos y algoritmos de regresión no lineal usando Activity Base v5.2 y el software XL-fit v4.1 respectivamente. Se archivaron todos los datos usando el software Activity Base v5.2. Se proporcionan datos para compuestos a modo de ejemplo en el ensayo de enzima p38-alfa humana en la tabla 1. Los ejemplos 1-3 y 5-29 mostraron valores de CI₅₀ inferiores o iguales a 100 nM.

Ensayo de producción de citocina de CMSP activadas con lipopolisacárido

Aislamiento de CMSP

Se evaluaron los compuestos de prueba *in vitro* para determinar la capacidad de inhibir la producción de IL-1β, IL-6 y TNF-α mediante CMSP activadas con lipopolisacárido bacteriano (LPS). Se obtuvieron leucocitos recientes de un banco de sangre local, y se aislaron células mononucleares de sangre periférica (CMSP) mediante centrifugación por gradiente de densidad en Ficol-Paque Plus (Pharmacia).

Preparación de disoluciones madre del compuesto de prueba

Todos los reactivos se prepararon en RPMI 1640 +10% v/v de suero AB humano + 1x pen/estrep/glu (medio de ensayo). Se disolvieron los compuestos de prueba en DMSO al 100% y se diluyeron en serie en placas de microtitulación de fondo redondo de polipropileno de 96 pocillos (placa de fármaco). Luego se diluyeron 1:250 las diluciones en serie en medio de ensayo hasta una concentración de trabajo 4X. Las diluciones en serie del compuesto fueron titulaciones semilogarítmicas de 10 puntos con una concentración de partida final de 1 µM.

Tratamiento de células con compuestos de prueba y activación con lipopolisacárido

Se preparó LPS a una concentración 4X en medio de ensayo. Se sembraron en placa 100 µl de CMSP (1x10⁶ células/ml) en una placa de cultivo tisular de microtitulación de fondo plano de poliestireno de 96 pocillos y se incubó con 50 µl de dilución en serie del compuesto 4X durante 1 h a 37°C, 5% de CO₂ en un incubador de cultivo tisular. Se añadieron 50 µl de 4X LPS o control y se incubaron las placas a 37°C, 5% de CO₂ en un incubador de cultivo tisular durante 18 horas. La concentración de DMSO final fue del 0,1%. El volumen total fue de 200 µL. La concentración de LPS final fue de 100 ng/ml. Después de 18 horas se extrajeron los sobrenadantes del cultivo y se cuantificó la presencia de IL-1β, IL-6 y TNF-α en los sobrenadantes usando tecnología basada en MSD ECL.

Mediciones de citocina

Se añadieron 20 µL de sobrenadante de cultivo a placas de MSD, y se incubaron durante una hora a temperatura ambiente. Se añadieron 20 µL de anticuerpo de detección diluido en diluyente de anticuerpo (1 µg/ml), y 110 µL de 2X tampón de lectura P y se incubaron durante una hora a TA. Se midió la electroquimioluminiscencia usando el instrumento SECTOR HTS Imager (MSD, Gaithersburg, MD).

Análisis de datos

Se calcularon los valores CI₅₀ de compuesto tal como sigue: se calculó la proporción de producción de citocina en presencia de compuesto en comparación con la producción de citocina en presencia del vehículo de DMSO solo (control Hi) usando la fórmula: Porcentaje de control (POC) = (compuesto – Lo promedio) / (Hi promedio – Lo promedio)*100. Para derivar los valores de CI₅₀, se representó POC frente al logaritmo de la concentración de compuesto (µM) y se ajustó a una ecuación de 4 parámetros ($y = A + ((B-A)/(1 + ((x/C)^D))$), en la que A es el valor y (POC) mínimo, B es el y (POC) máximo, C es la 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 llevaron a cabo la adquisición de datos y regresión no lineal usando Activity Base y XL-fit respectivamente. Los compuestos de los ejemplos 1-3, 5-25 y 29 mostraron actividades en el ensayo de CMSP de sangre completa con valores de CI_{50} iguales a 1000 nM o inferiores. La mayoría de estos ejemplos mostraron valores de CI_{50} iguales a 150 nM o inferiores.

5 También puede mostrarse 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 CMSP midiendo concentraciones de IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. De manera similar al ensayo descrito anteriormente que implica la liberación inducida por LPS de TNF- α a partir de CMSP, también puede mostrarse 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 CMSP midiendo 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 disminuir niveles elevados de TNF- α , IL-1, IL-6 y niveles de IL-8. Reducir los niveles elevados de estas citocinas inflamatorias hasta niveles basales o inferiores es favorable para controlar, ralentizar la progresión y aliviar muchos estados patológicos. Todos los compuestos son útiles para tratar estados patológicos en los que TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 desempeñan un papel en el sentido completo de la definición de enfermedades mediadas por TNF- α descritas en el presente documento.

Ensayo de producción de TNF de células THP1 activadas por lipopolisacárido

Se resuspendieron células THP1 en medios de THP1 recientes (RPMI 1640, 10% de FBS inactivado por calor, 1 X PGS, 1 X NEAA, más β ME 30 μ M) a una concentración de $1,5 \times 10^6$ células por ml. Se sembraron en placa cien microlitros de células por pocillo en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos de poliestireno. Se prepararon 1,5 microgramos por ml de LPS bacteriano en medios de THP1 y se transfirieron a las primeras 11 columnas de una placa de polipropileno de 96 pocillos. La columna 12 contenía solamente medios de THP1 para el control LO. Se disolvieron los compuestos en DMSO al 100% y se diluyeron en serie 3 veces en una placa de microtitulación de 96 pocillos de polipropileno (placa de fármaco). Las columnas 6 y 12 se reservaron como controles (controles HI y controles LO respectivamente) y sólo contenían DMSO. Se transfirieron 10 μ L de LPS seguido por un microlitro de compuesto inhibidor desde la placa de fármaco hasta la placa de célula. Se indujeron las células tratadas para sintetizar y secretar TNF- α en un incubador humidificado a 37°C con el 5% de CO₂ durante 3 horas. Se transfirieron cincuenta microlitros de medios condicionados a una placa de puntos pequeños de 96 pocillos MULTI-ARRAY™ de 96 pocillos, recubierta de manera personalizada con MAB610 que contenía 100 μ L de 2X tampón de lectura P complementado con Ac policlonal AF210NA 0,34 nM marcado con rutenio (éster MSD-Sulfo-TAG™-NHS). Tras una incubación durante la noche a temperatura ambiente con agitación, se leyó la reacción en el instrumento Sector Imager™ 6000. Se aplicó una baja tensión a los complejos inmunitarios de TNF- α rutenilado, que en presencia de TPA (el componente activo en el tampón de reacción de ECL, tampón de lectura P), dio como resultado una reacción redox cíclica generando luz a 620 nm. Se calculó la cantidad de TNF- α secretado en presencia de compuestos de prueba en comparación con los aquella en presencia del vehículo de DMSO solo (control HI) usando la fórmula: % de control (POC) = (compuesto – LO promedio)/(HI promedio– LO promedio)*100. Se ajustaron los datos (que consistían en POC y concentración del 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 y (POC) mínimo, B es el y (POC) máximo, C es el 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. Los compuestos de los ejemplos 1-3, 5-25 y 29 mostraron actividades en el ensayo de producción de TNF celular de THP-1 con valores de CI_{50} de 1000 nM o menos. La mayoría de estos compuestos a modo de ejemplo mostraron valores de CI_{50} de 250 nM o menos.

Inhibición de IL-8 inducida por TNF- α en sangre completa humana al 50%

Se evaluaron compuestos de prueba *in vitro* para determinar la capacidad de inhibir la producción de IL-8 secretada por sangre completa activada con TNF- α . Se obtuvo sangre completa humana reciente de voluntarios sanos, no medicados, en tubos de heparina de sodio.

Dilución de compuesto - Procedimiento de ensayo

Se diluyen los compuestos de prueba en serie 1:3 en DMSO y luego se diluyen 1:250 en R10 (RPMI 1640, 10% de suero AB humano, 1x pen/estrep/glutamina) hasta la concentración de trabajo 4x para usarse en el ensayo. Se siembran en placa 100 μ l de sangre completa heparinizada en pocillos de placas de fondo plano de 96 pocillo. Se añaden 50 μ l de o bien compuesto 4x o bien DMSO control (la concentración de DMSO final es del 0,1%) a los pocillos apropiados. Se incuban las placas durante 1 h a 37 grados Celsius. Se añaden 50 μ l de TNF- α 4x (TNF- α 4 nM, para una concentración final de 1 nM) o control (medios solos) a los pocillos apropiados (volumen total = 200 μ l). Se incuban las placas durante la noche (16-18 horas). Se recogen 100 μ l de sobrenadante y se almacenan en placas de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos a -80 grados Celsius o se someten a ensayo inmediatamente para detectar IL-8.

Medición de citocina

- Se miden citocinas en placas de detección de 96 pocillos basadas en ECL tipo "sándwich" de anticuerpo (Ac). Se añaden 20 μ l de sobrenadante a la placa y se sella y se agita la placa a TA durante 1 hora. Se añaden 130 μ l de cóctel de Ac de detección y se sellan y se agitan las placas durante 1 hora en la oscuridad a TA. Se leen las placas en un instrumento MSD Sector HTS. Se analizan los datos y se generan los valores de CI_{50} usando los programas Activity Base y XI-fit. Se proporcionan datos para compuestos a modo de ejemplo en el ensayo de IL-8 inducida por TNF- α en sangre completa humana al 50% en la tabla 1. Los ejemplos 1-3, 5-14, 16, 17, 19, 21-23, 25 y 29 mostraron valores de CI_{50} inferiores o iguales a 100 nM.

Inhibición de producción de TNF- α inducida por LPS en ratas

- Se diluyó LPS en PBS (100 μ g por rata). Se trataron previamente las ratas ($n = 6$) con vehículo o compuesto (0,03, 0,1, 0,3 y 1,0 mg/kg, v.o.) 60 minutos antes de la inyección de LPS (100 μ g por rata/i.v., vena de la cola). Se recogió sangre mediante decapitación 90 minutos tras la administración de LPS. Se centrifugó la sangre a 12.000 rpm durante 12 minutos para obtener plasma. Se almacenaron muestras de plasma a -80°C. Se determinaron niveles de TNF- α mediante ELISA para grupos de tratamiento que recibieron LPS. Se analizaron niveles de TNF- α de rata usando el kit CytoSet para TNF- α de rata de Biosource International. Se completó el ELISA según las instrucciones del fabricante. Se interpoló la concentración de TNF- α a partir de la absorbancia usando la curva patrón generada. Para cada muestra individual, se eligió el valor de TNF de la serie de dilución que se encontraba en la parte más lineal de la curva patrón y se usó para el análisis de datos. El límite de cuantificación de ELISA fue de 1.000 pg/ml. Los compuestos de los ejemplos 1, 3 y 14 mostraron una DE_{50} de 0,06, 0,04 y 0,02 mg/kg, respectivamente.
- Puede mostrarse 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 adyuvante, 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)).

Modelo de artritis inducida por colágeno (CIA) en ratas

- Se disolvió colágeno tipo II porcino (10 mg) en ácido acético 0,1 N (5 ml) dos días antes de su uso en una placa rotatoria en el refrigerador. Posteriormente, se emulsionó colágeno 1:1 con adyuvante incompleto de Freund usando una aguja de emulsificación y jeringas de vidrio proporcionando una concentración final de 1 mg/ml.
- Se indujo la enfermedad en cada animal mediante inyección intradérmica de colágeno emulsionado en IFA en 10 sitios diferentes (100 μ L por sitio) por el lomo. La aparición clínica de la artritis varió entre los días 10 a 12 tal como se indica por el hinchamiento de las patas traseras y dificultades ambulatorias. En la aparición (definida como el día 0), se aleatorizaron las ratas a grupos de tratamiento y se inició la terapia con fármaco o control de vehículo tal como se indicó en la tabla anterior. Se trataron las ratas durante 7 días y se sacrificaron en el día 8. Se describen el hinchamiento de patas y otras mediciones de eficacia en Schett *et al.* (Schett *et al.* Arthritis and Rheum. 52: 1604 (2005)). Puede mostrarse que los ejemplos de compuesto muestran potencia en el modelo de CIA de rata. Por ejemplo, los ejemplos de compuesto 1 y 14 mostraron ambos una DE_{50} de 0,03 mg/kg.

Ensayo de actividad de enzima de ciclooxigenasa

- La línea celular de leucemia monocítica humana, THP-1, diferenciada por exposición a ésteres de forbol sólo expresa COX-1; la línea celular de osteosarcoma humano 143B expresa predominantemente COX-2. Se cultivan de manera rutinaria células THP-1 en medio completo RPMI complementado con el 10% de FBS y se cultivan células de osteosarcoma humano (HOSC) en medio esencial mínimo complementado con el 10% de suero bovino fetal (MEM-10% de FBS); todas las incubaciones celulares son a 37°C en un ambiente humidificado que contiene el 5% de CO_2 .

45 Ensayo de COX-1

- En la preparación para el ensayo de COX-1, se hacen crecer células THP-1 hasta la confluencia, se separan 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 $2,5 \times 10^6$ células/ml y se siembran en placas de cultivo de 96 pocillos a una densidad de 5×10^5 células/ml. Se diluyen compuestos de prueba en HBS y se añaden hasta la concentración final deseada y se incuban las células durante 4 horas adicionales. Se añade ácido araquidónico hasta 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

Para el ensayo de COX-2, se tripsinan HOSC subconfluentes y se resuspenden a 3×10^6 células/ml en MEM-FBS que contiene 1 ng de IL-1b humana/ml, se siembran en placas de cultivo tisular de 96 pocillos a una densidad de 3×10^4 células por pocillo, se incuban en un agitador durante 1 hora para distribuir las células de manera uniforme, seguido por una incubación estática durante 2 h adicionales para permitir la unión. Luego se reemplaza 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 el reemplazo 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 reemplazan 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 de COX determinada

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 residuos celulares. Se determina la actividad de la enzima ciclooxigenasa en sobrenadantes celulares tanto de HOSC como de THP-1 midiendo la concentración de PGE₂ usando un ELISA comercialmente disponible (Neogen n.º 404110). Se usa una curva patrón de PGE₂ para la calibración y se incluyen inhibidores de COX-1 y COX-2 comercialmente disponibles como controles patrón. Puede mostrarse que diversos compuestos de la invención inhiben la actividad de COX-1 y/o COX-2.

Indicaciones

Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para, pero sin limitarse a, la prevención o tratamiento de inflamación, niveles de citocinas proinflamatorias incluyendo, sin limitación, TNF, IL-1, IL-2, IL-6 y/o IL-8, y enfermedad asociada con las mismas. Los compuestos de la invención tienen una actividad moduladora de cinasa p38. En una realización de la invención, se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con la actividad de enzima p38 en un sujeto, comprendiendo el compuesto para su uso administrar al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de fórmulas I, I-A, I-B o I-C o fórmula II.

Por consiguiente, los compuestos de la invención serán 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 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, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), psoriasis, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, colitis ulcerosa, anafilaxis, 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 reperusión e isquemia, aterosclerosis, traumatismo cerebral, esclerosis múltiple, malaria cerebral, septicemia, choque séptico, síndrome por choque tóxico, fiebre, mialgias debidas a VIH-1, VIH-2, VIH-3, infección por citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, los virus del herpes o herpes zóster 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 sinovitis bursal y sinovitis purulenta, mientras que no sea inducida por cristales. Tal inflamación sinovial puede, por ejemplo, ser consecuencia de, o estar asociada con, la enfermedad, por ejemplo artritis, por ejemplo osteoartritis, artritis reumatoide o artritis deformans. La presente invención también es aplicable al tratamiento sistémico de inflamación, por ejemplo enfermedades o estados inflamatorios, de las articulaciones o aparato locomotor en la región de las inserciones del tendón y vainas tendinosas. Tal inflamación puede ser, por ejemplo, consecuencia de, o estar asociada con, la enfermedad o además (en un sentido amplio de la invención) con intervención quirúrgica, incluyendo en particular estados tales como endopatía de inserción, síndrome miofascial y tendomiosis. La presente invención también puede aplicarse al tratamiento de la inflamación, por ejemplo enfermedad o estado inflamatorio, de tejidos conjuntivos incluyendo dermatomiositis y miositis.

Los compuestos de la invención también pueden usarse como agentes activos frente a estados patológicos tales como artritis, aterosclerosis, psoriasis, dolor psoriásico, hemoangiomas de dermatitis atópica, angiogénesis de miocardio, daños colaterales coronarios y cerebrales, angiogénesis de extremidades isquémica, cicatrización de heridas, enfermedades relacionadas con *Helicobacter* de úlcera péptica, 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 el tratamiento de espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria del intestino, dolor inflamatorio, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome mielodisplásico, choque endotóxico, hepatitis C crónica o una combinación de los mismos.

5 Por tanto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos asociados con proteína p38 cinasa, que comprende la etapa de administrar a un sujeto, incluyendo sujetos humanos, de manera profiláctica o terapéutica, al menos un compuesto de fórmula I o de fórmula II en una cantidad eficaz para el mismo. Otros agentes terapéuticos tales como los descritos a continuación pueden emplearse con los compuestos inventivos en los compuestos presentes para su uso. En los compuestos para su uso de la presente invención, este/estos otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) administrarse antes de, simultáneamente con o después de la administración del/de los compuesto(s) de la presente invención. La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de dermatitis atópica mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente, tanto si necesita tal tratamiento como si no.

10 15 En aún otra realización, los compuestos son útiles para disminuir el nivel, o disminuir las concentraciones en plasma, de uno o más de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 en un sujeto, incluyendo sujetos humanos, generalmente un mamífero y normalmente un ser humano.

En aún otra realización, los compuestos son útiles para el tratamiento de un trastorno de dolor, tal como dolor inflamatorio, dolor psoriásico, dolor artrítico y similares en un sujeto, incluyendo sujetos humanos, administrando al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto según las fórmulas I, I-A, I-B o I-C o la fórmula II.

20 En aún otra realización, los compuestos son útiles para el tratamiento de diabetes en un sujeto, incluyendo sujetos humanos, administrando al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto según las fórmulas I, I-A, I-B o I-C o la fórmula II, para producir un efecto antagonista de glucagón.

En aún otra realización, los compuestos son útiles para disminuir la producción de prostaglandina en un sujeto, incluyendo sujetos humanos, administrando al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto según las fórmulas I, I-A, I-B o I-C o la fórmula II.

25 En aún otra realización, los compuestos son útiles para disminuir la actividad de la enzima ciclooxigenasa en un sujeto, incluyendo sujetos humanos, administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según las fórmulas I, I-A, I-B o I-C o la fórmula II.

30 En aún 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 compuestos proporcionados por la invención.

35 **Formulaciones y uso**

El tratamiento de enfermedades y trastornos en el presente documento pretende también incluir la administración terapéutica de un compuesto de la invención, 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, inflamación y similares. El tratamiento también abarca la administración profiláctica de un compuesto de la invención, 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, el sujeto se diagnostica inicialmente por un médico con licencia y/o médico autorizado y se sugiere, se recomienda o se receta un régimen para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico mediante la administración del(de los) compuesto(s) o composiciones de la invención.

40 45 La cantidad de compuesto(s) que se administra(n) y el régimen de dosificación para el tratamiento de enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8, cáncer, y/o hiperglicemia con los compuestos y/o composiciones de esta invención depende de una variedad de factores, incluyendo la edad, peso, sexo y estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la severidad de la enfermedad, la ruta 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. Una dosis diaria de aproximadamente de 0,001 mg/kg a 500 mg/kg, ventajosamente entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 50 mg/kg, de manera más ventajosa entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 30 mg/kg, incluso de manera más ventajosa entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 5 mg/kg y debe ser útil para todos los métodos de uso descritos en el presente documento. La dosis diaria puede administrarse en de una a cuatro dosis por día.

Aunque puede ser posible administrar un compuesto solo, el compuesto de fórmulas I, I-A, I-B o I-C o fórmula II se administra normalmente como un principio activo farmacéutico (API) en una composición que comprende otros excipientes adecuados y farmacéuticamente aceptables. Esta mezcla se denomina normalmente una composición farmacéutica. Esta composición debe ser farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes farmacéuticos incluyen generalmente diluyentes, portadores, adyuvantes y similares (denominados colectivamente en el presente documento materiales "excipientes") 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 del compuesto es normalmente aquella cantidad que puede provocar un efecto fisiológico deseado en el sujeto. Una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la invención incluye una cantidad menor que, igual a o mayor que 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, tal como polvos, líquidos y similares, en la que una cantidad eficaz del compuesto se administra administrando una parte de la composición. Alternativamente, 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 puede administrarse en menos que una cantidad eficaz durante uno o más periodos de tiempo, por ejemplo para establecer la dosis eficaz para un sujeto individual, para desensibilizar a un sujeto individual frente a posibles efectos secundarios, para permitir el reajuste de dosificación eficaz o la reducción de uno o más de otros agentes terapéuticos administrados a un sujeto individual, y/o similares.

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

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Los ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, éstos pueden contener una cantidad de API 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 de otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando métodos y prácticas de rutina.

Para fines terapéuticos, los compuestos de esta invención normalmente se combinan con uno o más adyuvantes o "excipientes" apropiados para la ruta de administración indicada. Si se administra por vía oral en un régimen 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 vinílico), para formar la formulación final. Por ejemplo, el(los) compuesto(s) y excipiente(s) puede(n) formarse en comprimidos o encapsularse por métodos conocidos y aceptados para la administración conveniente. Los ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen, sin limitación, píldoras, comprimidos, cápsulas de gelatina blanda y dura, trociscos, formas que pueden disolverse en la boca y formulaciones de liberación retardada o controlada de los mismos. Particularmente, las formulaciones en cápsula o comprimido pueden contener uno o más agentes de liberación controlada, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, como una dispersión con el(los) compuesto(s) activo(s).

En el caso de psoriasis y otros estados cutáneos, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención al área 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 a los ojos, oídos o nariz. Una dosis tópica adecuada de 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 hasta 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 en agua. Alternativamente, los API 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 polihidroxiado tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir de manera deseable 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 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 de depósito y membrana porosa o bien de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el agente activo se suministra continuamente desde el depósito o microcápsulas a través de una membrana al interior del adhesivo permeable al agente activo, que está en contacto con la piel o la 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 la membrana.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por 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 una grasa como un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el(los) emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituyen 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 dispersa oleosa 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 cetosteárico, alcohol mirístico, 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, dado que la solubilidad del principio activo en la mayoría de aceites que es probable que se usen en las formulaciones de emulsión farmacéutica es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar que se salga de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo 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 punto de fusión alto tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones de inyección estéril isotónica acuosas o no acuosas. Estas disoluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de gránulos polvos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para la administración oral o usando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión 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 también puede administrarse 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 también puede ser 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 el agua, solución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean de manera convencional aceites estériles, no fijos como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos tal como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

El API también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua. El régimen de dosificación parenteral diario será de desde aproximadamente 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.

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

Los supositorios para la administración rectal del fármaco pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas

habituales pero son líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Adicionalmente los comprimidos y las píldoras pueden prepararse con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes y aromatizantes.

Por consiguiente, en aún otra realización, la presente invención proporciona el uso de un medicamento para el tratamiento de estados inflamatorios, incluyendo AR, psoriasis, artritis psoriásica, dolor, COPD, enfermedad de Crohn y otras indicaciones descritas en el presente documento.

10 En aún otra realización, se proporciona un método para fabricar un medicamento para el tratamiento de inflamación, comprendiendo el método combinar una cantidad de un compuesto según las fórmulas I, I-A, I-B o I-C o fórmula II con un portador farmacéuticamente aceptable para fabricar el medicamento.

Combinaciones

15 Aunque los compuestos de la invención pueden dosificarse o administrarse como el agente farmacéutico activo único, 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 composiciones separadas que se administran de manera simultánea o secuencial en momentos diferentes, o pueden los agentes terapéuticos pueden administrarse como una composición individual.

20 El término "coterapia" (o "terapia de combinación"), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, pretende abarcar la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y pretende también abarcar la coadministración de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una cápsula individual que tiene una razón fija de estos agentes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.

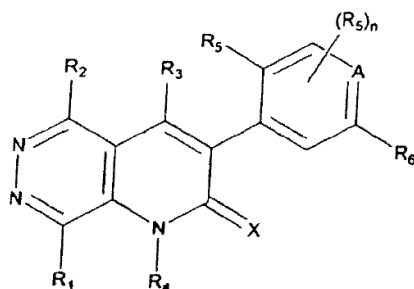
25 Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede realizarse conjuntamente con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8, cáncer y/o hiperglicemia.

30 Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de fórmulas I, I-B o I-C o fórmula II también pueden administrarse 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 o bien antes de, simultáneos con, o bien después de la administración del agente antiinflamatorio conocido.

35 Los compuestos de la invención también pueden usarse en coterapias con agentes antineoplásicos tales como otros inhibidores de cinasa, incluyendo inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib, AINE, agentes imitadores de SOD o inhibidores de $\alpha_v\beta_3$.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



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

5 A es CR⁵ o N;

R¹ es alquilo C₁₋₈, -O-alquilo C₁₋₈, -S-alquilo C₁₋₈, -NH-alquilo C₁₋₈, -N(alquilo C₁₋₈)₂, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹,

10 o R¹ es un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de R⁹;

cada uno de R² y R³, independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, NO₂, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, estando cada uno de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹;

15 R⁴ es CN, C(O)R⁹, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, estando cada uno de alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹;

20 cada R⁵, independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, NO₂, CN, OH, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆, comprendiendo el alquilo C₁₋₆ de cada uno opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹;

R⁶ es 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)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁷ o NR⁷S(O)₂R⁸;

25 cada R⁷, independientemente, es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈, comprendiendo cada uno de alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈ y cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido 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)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁹, R⁸ o R⁹;

30 R⁸ es un sistema de anillo parcial o completamente saturado o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, y estando cada anillo de dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido de manera independiente 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 estando opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R⁹;

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

R⁹ es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀,

5 cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀, -SO₂-alquilo C₁₋₁₀ o un sistema de anillo saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de 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 anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, 10 terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo;

X es O o S; y

n es 0, 1 ó 2.

15 2. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R⁵, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, -OCF₃, C₂F₅, -OC₂F₅, -O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -S-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₄-NH-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₃-N(alquilo C₁₋₄)₂, NO₂, NH₂, CN o alquilo C₁₋₈, estando el alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹.

20 3. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es alquilo C₁₋₈, -O-alquilo C₁₋₈, -S-alquilo C₁₋₈, -NH-alquilo C₁₋₈, -N(alquilo C₁₋₈)₂, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈, fenilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofurilo, pirrolilo, tetrahidropirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, ciclopropilo, 25 ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹.

4. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R² y R³, independientemente, es H.

30 5. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es CN, C(O)R⁹, -O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄C(O)R⁹, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo o alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄ o dialquilamino C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄.

6. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ es C(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)R⁸, S(O)₂NR⁷R⁸, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁸ o NR⁷S(O)₂R⁸.

35 7. Compuesto según la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es un anillo seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, 40 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R⁹.

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

45 R¹ es fenilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofurilo, pirrolilo, tetrahidropirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹;

cada uno de R² y R³, independientemente, es H, halógeno, haloalquilo o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es CN, C(O)R⁷, -O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄C(O)R⁷, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo o alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄ o dialquilamino C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄;

50 cada R⁵, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, -OCF₃, C₂F₅, -OC₂F₅, -O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, alquil C₁₋₄-NH-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₃-N(alquilo C₁₋₄)₂, NO₂, NH₂, CN o alquilo C₁₋₆, estando el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹;

R^6 es $C(O)NR^7R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^7$, $NR^7C(O)R^8$, $S(O)_2NR^7R^7$, $S(O)_2NR^7R^8$, $NR^7S(O)_2R^7$ o $NR^7S(O)_2R^8$;

5 cada R^7 , independientemente, es H, alquilo C_{1-10} o cicloalquilo C_{3-10} , comprendiendo el alquilo C_{1-10} y el cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes de R^9 ;

10 R^8 es un anillo seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R^9 ; y

15 R^9 es H, halógeno, 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} , SO_2 -alquilo C_{1-10} o un sistema de anillo saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de 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 anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halógeno, 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;

25 X es O; y

n es 0 ó 1.

9. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

A es CH;

30 R^1 es alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} o un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, tetrahidropirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno de alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} y el anillo opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

35 cada uno de R^2 y R^3 , independientemente, es H, F, Cl, CF_3 , metilo o etilo;

R^4 es CN, $C(O)R^7$, -O-alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-4}C(O)R^7$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} o dialquilamino C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ;

40 cada R^5 , independientemente, es H, F, Cl, Br, CF_3 , $-OCF_3$, C_2F_5 , $-OC_2F_5$, OH, -O-metilo, -S-metilo, -NH-metilo, -N(metilo) $_2$, NO_2 , NH_2 , CN o alquilo C_{1-10} , estando el alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^7 ;

R^6 es $C(O)NR^7R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^7$ o $NR^7C(O)R^8$;

45 cada R^7 , independientemente, es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , comprendiendo el alquilo C_{1-6} y el cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes de R^9 ;

R^8 es un anillo seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R^9 ;

50 R^9 es H, halógeno, 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} , - SO_2 -alquilo C_{1-10} o un sistema de anillo saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo

- 5 formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de 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 anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halógeno, 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;
- X es O; y
- 10 n es 0 ó 1.
10. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:
- N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida;
- 3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida;
- 15 N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida;
- 4-cloro-N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-(1-metil-2-oxo-8-o-tolil-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida;
- N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-metil-2-oxo-8-o-tolil-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida;
- 3-(8-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 20 N-ciclopropil-3-(8-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-(1-metil-2-oxo-8-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida;
- 25 N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-metil-2-oxo-8-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)benzamida;
- N-ciclopropil-3-(8-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida;
- 3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 3-(8-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida;
- 30 3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
- N-ciclopropil-3-fluoro-5-(8-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida;
- 3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida;
- 35 3-(8-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 3-(8-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida;
- 3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;
- 40 3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-3-isoxazolil-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metilbenzamida;

3-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-(8-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-3-isoxazolil-4-metilbenzamida;

5 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-metil-8-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-metil-8-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)benzamida;

3-(8-(2-clorofenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

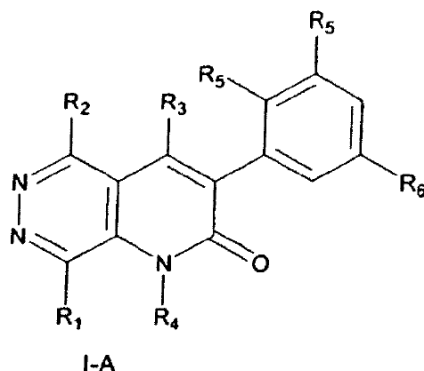
10 N-ciclopropil-4-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-5-metil-2-piridincarboxamida;

3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N,4-dimetilbenzamida;

3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-(8-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-il)-N-3-isoxazolil-4-metilbenzamida.

15 11. Compuesto de fórmula I-A:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

20 R^1 es alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} o un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofurilo, pirrolilo, tetrahidropirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno de alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} y el anillo opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

cada uno de R^2 y R^3 , independientemente, es H o halógeno;

25 R^4 es CN, $C(O)R^7$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-8} , comprendiendo cada uno de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^9 ;

cada R^5 , independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , CN, OR^7 , NR^7R^7 o alquilo C_{1-6} ;

R^6 es $C(O)NR^7R^7$ o $C(O)NR^7R^8$;

30 cada R^7 , independientemente, es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , estando cada uno de alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^9 ;

35 R^8 es un anillo seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, 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, estando dicho anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R^9 ; y

- 5 R^9 es H, halógeno, 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, SO₂-alquilo C₁₋₁₀ o un sistema de anillo saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de 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 anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halógeno, 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.
- 10
12. Compuesto según la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
- 15 R^1 es fenilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, tetrahidropirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 ;
- 20 cada uno de R^2 y R^3 , independientemente, es H, F o Cl;
- R^4 es CN, C(O)CH₃, alquilo C₁₋₄C(O) R^7 , metilo, etilo, propilo, isopropilo o alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄ o dialquilamino C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄;
- 25 cada R^5 , independientemente, es H, CH₃, C₂H₅, F, Cl, Br, CF₃, -OCF₃, C₂F₅, -OC₂F₅, -OCH₃, -SCH₃ o -NHCH₃;
- R^6 es C(O)NR⁷R⁸;
- R^7 es H o CH₃;
- 30 R^8 es un anillo seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, 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, estando dicho anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R^9 ; y
- 35 R^9 es H, halógeno, 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, -SO₂-alquilo C₁₋₁₀ o un sistema de anillo saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo dicho sistema de anillo formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de 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 anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halógeno, 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.
- 40
- 45 13. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide en un sujeto.
- 50 15. 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, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, dolor dental, anafilaxis, 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 reperfusión e isquemia, aterosclerosis, traumatismo cerebral, esclerosis múltiple, malaria cerebral, septicemia, choque séptico, síndrome por choque tóxico,
- 55

5 fiebre, mialgias debidas a infección por a VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, los virus del herpes o herpes zóster, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), dolor inflamatorio, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome mielodisplásico, fibrosis quística interpulmonar (IPF), choque endotóxico o una combinación de los mismos en un sujeto.