

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 711**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2003 E 03724157 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 1497019**

54 Título: **Compuestos de pirrolo-triazin anilina útiles como inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

23.04.2002 US 374938 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.08.2015

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**DYCKMAN, ALARIC;
HYNES, JOHN;
LEFOTHERIS, KATERINA;
LIU, CHUNJIAN y
WROBLESKI, STEPHEN T.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 543 711 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 pirrolo-triazin anilina útiles como inhibidores de quinasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de pirrolotriazina, más particularmente, a compuestos de cicloalquil, heterociclil y heteroaril pirrolotriazin anilina útiles para tratar afecciones asociadas con la quinasa p38. La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención útil para tratar afecciones asociadas con la quinasa p38 y métodos para inhibir la actividad de la quinasa p38 en un mamífero.

Antecedentes de la invención

15 Un gran número de citoquinas participan en la respuesta inflamatoria, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α . La sobreproducción de citoquinas tales como IL-1 y TNF- α está implicada en una gran diversidad de enfermedades, incluyendo la enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, shock por endotoxinas, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer e insuficiencia cardíaca congestiva, entre otras [Henry *et al.*, *Drugs Fut.*, 24: 1345-1354 (1999); Salituro *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, 6: 807-823 (1999)]. La evidencia en pacientes humanos indica que las proteínas antagonistas de citoquinas son eficaces para tratar enfermedades inflamatorias crónicas, tales como, por ejemplo, anticuerpo monoclonal para TNF- α (Enbrel) [Rankin *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 34: 334-342 (1995)], y proteína de fusión del receptor Fc de TNF- α soluble (Etanercept) [Moreland *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 130: 478-486 (1999)].

25 La biosíntesis de TNF- α se produce en muchos tipos celulares como respuesta a un estímulo externo, tal como, por ejemplo, un mitógeno, un organismo infeccioso o un traumatismo. Son mediadores importantes de la producción de TNF- α las proteínas quinastas activadas por mitógeno (MAP), y en particular, la quinasa p38. Estas quinastas se activan como respuesta a diversos estímulos de estrés, que incluyen, pero no se limitan a, citoquinas proinflamatorias, endotoxina, luz ultravioleta, y shock osmótico. La activación de p38 requiere doble fosforilación por quinastas de quinasa MAP corriente arriba (MKK3 y MKK6) sobre treonina y tirosina dentro de un motivo Thr-Gly-Tyr característico de las isozimas p38.

Existen cuatro isoformas conocidas de p38, es decir, p38- α , p38 β , p38 γ , y p38 δ . Las isoformas α y β se expresan en células inflamatorias y son mediadores fundamentales de la producción de TNF- α . La inhibición de las enzimas p38 α y β en las células da como resultado niveles reducidos de la expresión de TNF- α . También, la administración de inhibidores de p38 α y β en modelos animales de enfermedad inflamatoria ha demostrado que dichos inhibidores son eficaces para tratar estas enfermedades. En consecuencia, las enzimas p38 desempeñan un papel importante en los procesos inflamatorios mediados por IL-1 y TNF- α . Los compuestos de los que se informa que inhiben la quinasa p38 y citoquinas tales como IL-1 y TNF- α para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias se desvelan en las Patentes de Estados Unidos N^o 6.277.989 y N^o 6.130.235 de Scios, Inc; Patentes de Estados Unidos N^o 6.147.080 y N^o 5.945.418 de Vertex Pharmaceuticals Inc; Patentes de Estados Unidos N^o 6.251.914, N^o 5.977.103 y N^o 5.658.903 de Smith-Kline Beecham Corp.; Patentes de Estados Unidos N^o 5.932.576 y N^o 6.087.496 de G.D. Searle & Co.; los documentos de patente WO 00/56738 y WO 01/27089 de Astra Zeneca; el documento de patente WO 01/34605 de Johnson & Johnson; el documento de patente WO 00/12497 (derivados de quinazolina como inhibidores de quinasa p38); el documento de patente WO 00/567338 (derivados de piridina y pirimidina para el mismo fin); el documento de patente WO 00/12497 (analiza la relación entre los inhibidores de quinasa p38); y el documento de patente WO 00/12074 (compuestos de piperazina y piperidina útiles como inhibidores de p38).

La presente invención proporciona ciertos compuestos de pirrolotriazina, en particular, compuestos de pirrolotriazin anilina útiles como inhibidores de quinasa, en particular las quinastas p38 α y β . Los compuestos de pirrolotriazina útiles como inhibidores de tirosina quinasa se desvelan en la solicitud de Patente de Estados Unidos con N^o de Serie 09/573.829, presentada el 18 de mayo de 2000, así como en el documento de patente WO 00/71129 A1, ambos de los cuales se ceden al presente cesionario. Los métodos para tratar afecciones asociadas con la quinasa p38 así como compuestos de pirrolotriazina útiles para ese fin se describen en la solicitud de Patente de Estados Unidos con N^o de Serie 10/036.293, cedida al presente cesionario y con inventores comunes a la misma, que reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N^o 60/249.877, presentada el 17 de noviembre de 2000, y la Solicitud Provisional de Estados Unidos N^o 60/310.561, presentada el 7 de agosto de 2001. Los compuestos de pirrolotriazina sustituidos con un grupo ácido que se informa que tienen actividad inhibitoria de sPLA₂ se desvelan en el documento de patente WO 01/14378 A1 de Shionogi & Co., Ltd, publicado el 1 de marzo de 2001 en japonés.

Sumario de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I*) o enantiómeros, diastereómeros, sales, y solvatos de los mismos, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (I*), y al uso médico de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de un trastorno inflamatorio.

Descripción de la invención

5 A continuación se enumeran definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos ya que se usan a través de toda la presente solicitud, a menos ese límite de otro modo en casos específicos, individualmente o como parte de un grupo más grande.

10 El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo sin sustituir de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 7 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo sin sustituir de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando un subíndice se usa con referencia a un alquilo u otro grupo, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo. Por ejemplo, la expresión "alquilo C₀₋₄" incluye un enlace y grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

15 La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ceto (=O), alcanilo, arilo, alcanoilo, arilo, alcanoilo, NR_aR₄, alcanilamino, arilamino, aralcanilamino, alcanilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanilamino sustituido, tio, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, -SO₂NR_aR_b, nitro, ciano, -CO₂H, -CONR_aR_b, alcoxycarbonilo, arilo, guanidino y heteroarilos o heterociclos (tales como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares), en los que R_a y R_b se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, y heterocicloalquilo. Opcionalmente, el sustituyente en el alquilo se puede sustituir a su vez adicionalmente, en cuyo caso se sustituirá con uno o más de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, fenilo, fenilo, y/o bencilo.

25 El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 15 átomos de carbono, y lo más preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen al menos un doble enlace, y dependiendo del número de átomos de carbono, hasta cuatro dobles enlaces.

30 La expresión "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre los que se han mencionado anteriormente para grupos alquilo sustituido.

35 El término "alquino" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 15 átomos de carbono, y lo más preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen al menos un triple enlace, y dependiendo del número de átomos de carbono, hasta cuatro triples enlaces.

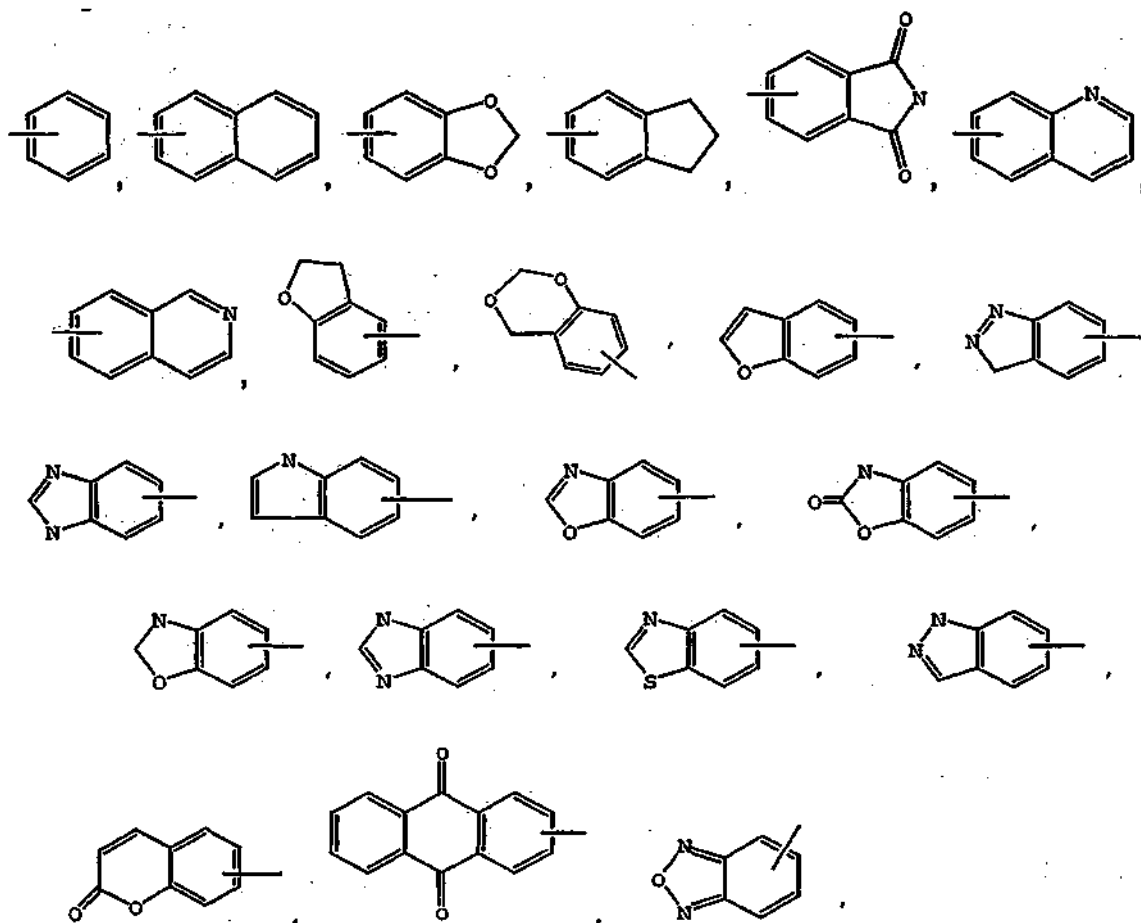
40 La expresión "alquino sustituido" se refiere a un grupo alquino sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre los que se han mencionado anteriormente para grupos alquilo.

45 Cuando el término alquilo se usa en conexión con otro grupo, tal como en heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo, esto se refiere a que el grupo identificado (el que se nombra primero) se une directamente a través de un grupo alquilo que puede ser ramificado o de cadena lineal (por ejemplo, ciclopropilalquilo C₁₋₄ se refiere al un grupo ciclopropilo unido a través de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono). En el caso de sustituyentes, tal como en "cicloalquilalquilo sustituido", la parte alquilo del grupo, además de ser ramificada o de cadena lineal, se puede sustituir tal como se ha mencionado anteriormente para grupos alquilo sustituido y/o el primer grupo nombrado (por ejemplo, cicloalquilo) se puede sustituir tal como se menciona en el presente documento para ese grupo.

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

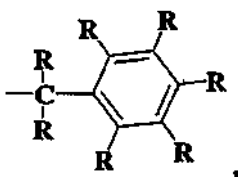
55 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo sustituido o sin sustituir monocíclico o bicíclico que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la parte del anillo, tal como grupos fenilo, naftilo, y bifenilo). Los grupos arilo pueden incluir opcionalmente de uno a tres anillos adicionales (cualquiera de cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo) condensados a los mismos.

Los ejemplos incluyen:

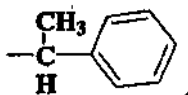


5 y similares. Cada anillo del arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R_c , en los que R_c en cada caso se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, $-SR$, $-OR$, $-NRR'$, $-NRSO_2R'$, $-SO_2R$, $-SO_2NRR'$, $-CO_2R'$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)NRR'$, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NRR'$, $-NRC(=O)R'$, $-NRCO_2R'$, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , y heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros, en los que cada R y R' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , y heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros, excepto en el caso de un grupo sulfonilo, entonces R no va a ser hidrógeno.
 10 Cada sustituyente R_c opcionalmente a su vez se puede sustituir adicionalmente con uno o más (preferentemente de 0 a 2) grupos R_d , en los que R_d se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi, y benciloxi.

15 El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo, en el que el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada. En el caso de un "aralquilo sustituido", la parte alquilo del grupo además de ser de cadena ramificada o lineal, se puede sustituir tal como se mencionaba anteriormente para grupos alquilo sustituido y/o la parte arilo se puede sustituir tal como se menciona en el presente
 20 documento para arilo. Por lo tanto, la expresión "bencilo opcionalmente sustituido" se refiere al grupo



25 en el que cada R grupo puede ser hidrógeno o también se puede seleccionar entre R_c tal como se ha definido anteriormente, a su vez se puede sustituir opcionalmente con uno o más R_d . Al menos dos de estos grupos " R " deberían ser hidrógeno y preferentemente al menos cinco de los grupos " R " es hidrógeno. Un grupo bencilo preferente implica la parte alquilo que se ramifica para definir



El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático sustituido o sin sustituir por ejemplo, que es un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo y al menos un anillo que contiene átomo de carbono. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados, o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y los átomos de nitrógeno se pueden cuaternizar opcionalmente. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático pero del otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo se puede unir en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. Se puede sustituir opcionalmente con uno a tres (preferentemente de 0 a 2) grupos R_c , tal como se ha definido anteriormente para arilo, que a su vez se puede sustituir con uno o más (preferentemente de 0 a 2) grupos R_d , también como se menciona anteriormente.

Los grupos heteroarilo monocíclico a modo de ejemplo incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo (es decir,



), tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

Los grupos heteroarilo bicíclico a modo de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxaxolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y similares.

Los grupos heteroarilo tricíclico a modo de ejemplo incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo cíclico no aromático saturado o parcialmente insaturado, que contiene preferentemente de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 átomos de carbono por anillo, que puede estar sustituido o sin sustituir y/o que se puede condensar con un anillo carbocíclico C_3 - C_7 , un anillo heterocíclico, o que puede tener un puente de 3 a 4 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo que incluyen cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponibles en cualquier anillo condensado o unido por puente pueden tener opcionalmente de 0 a 3 (preferentemente 0-2) sustituyentes seleccionados entre grupos R_c , tal como se ha mencionado anteriormente, y/o entre ceto (cuando sea apropiado) que a su vez se pueden sustituir con uno a tres grupos R_d , también tal como se ha mencionado anteriormente. Por lo tanto, cuando se indica que un puente de carbono-carbono puede estar opcionalmente sustituido, se hace referencia a que los átomos de carbono en el anillo unido por puente puede estar opcionalmente sustituido con un grupo R_c , que se selecciona preferentemente entre alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, amino, alquilamino C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , y alcoxi C_{1-4} . Los grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bicicloheptano, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, y adamantilo.

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclo" cada una se refiere a un grupo cíclico no aromático totalmente saturado o parcialmente insaturado, que puede estar sustituido o sin sustituir, por ejemplo, que es un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre también se pueden oxidar opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno también se pueden cuaternizar opcionalmente. Preferentemente, dos heteroátomos adyacentes no se seleccionan de forma simultánea entre oxígeno y nitrógeno. El grupo heterocíclico se puede unir a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono. Los grupos heterociclo pueden tener opcionalmente de 0 a 3 (preferentemente 0-2) sustituyentes seleccionados entre ceto ($=O$), y/o uno o más grupos R_c , tal como se ha mencionado anteriormente, que a su vez pueden estar sustituidos con uno a tres grupos R_d , también tal como se ha mencionado anteriormente.

Los grupos heterocíclico monocíclico a modo de ejemplo incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, N-oxopiridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo, y triazolilo, y similares.

Los grupos heterocíclico bicíclico a modo de ejemplo incluyen 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotiopiranilo, benzotriazolilo, benzopirazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopiranilo, dihidrobenzotiopiranil sulfona, dihidrobenzopiranilo, indolinilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo, y similares.

También se incluyen heterociclos más pequeños, tales como epóxidos y aziridinas.

A menos que se indique de otro modo, cuando se hace referencia a un arilo nombrado de forma específica (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (*por ejemplo*, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo) o heteroarilo (por ejemplo, indolilo), la referencia pretende incluir anillos que tienen de 0 a 3, preferentemente 0-2, sustituyentes seleccionados entre los que se han mencionado anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, si fuera apropiado. Además, cuando se hace referencia a un grupo heteroarilo o heterociclo específico, la referencia pretende incluir los sistemas que tienen el número máximo de dobles enlaces no acumulativos o menos del número máximo de dobles enlaces. Por lo tanto, por ejemplo, el término "isoquinolina" se refiere a isoquinolina y tetrahidroisoquinolina.

Además, se debería entender que un experto en la materia puede hacerse lecciones apropiadas para los sustituyentes para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo, y heteroarilo para proporcionar compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la preparación de compuestos farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, por ejemplo, en compuestos de fórmula (I), cuando B es un anillo ciclopropilo, preferentemente el anillo no tiene más de dos sustituyentes, y preferentemente dichos sustituyentes no comprenden nitro (NO₂), más de un grupo ciano, o tres grupos halógeno. De forma análoga, cuando m es 3, preferentemente R₆, los sustituyentes el anillo A de fenilo, no son todos nitro, y así sucesivamente.

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

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo que tiene de uno o más sustituyentes halo.

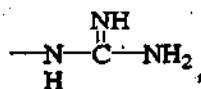
El término "perfluorometilo" se refiere al un grupo metilo sustituido con uno, dos, o tres átomos de fluro, es decir, CH₂F, CHF₂ y CF₃. El término "perfluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a cinco átomos de fluro, tal como pentafluoroetilo.

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye -OCF₃.

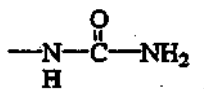
El término "carbocíclico" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturados en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. Por lo tanto, el término incluye anillos de cicloalquilo y arilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido, en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan entre los que se han mencionado anteriormente para grupos cicloalquilo y arilo.

Cuando en el presente documento se usa el término "insaturado" para hacer referencia a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar totalmente insaturado o parcialmente insaturado.

Las que siguen a continuación son definiciones para otros diversos grupos que al mencionado anteriormente en conexión con alquilo sustituido, alqueno sustituido, arilo, cicloalquilo, y así sucesivamente: alcoxi es -OR^e, alcanoil es -C(=O)R^e, ariloxi es -OAr, alcanoiloxi es -OC(=O)R^e, amino es -NH₂, alquilamino es -NHR^e o -N(R^e)₂, arilamino es -NHAr o -NR^eAr, aralquilamino es -NH-R^f-Ar, alcanoilamino es -NH-C(=O)R^e, aroilamino es -NH-C(=O)Ar, aralcanoilamino es -NH-C(=O)R^f-Ar, tiol es -SH, alquiltio es -SR^e, ariltio es -SAr, aralquiltio es -S-R^f-Ar, alquiltiono es -S(=O)R^e, ariltiono es -S(=O)Ar, aralquiltiono es -S(=O)R^f-Ar, alquilsulfonilo es -SO_(q)R^e, arilsulfonilo es -SO_(q)Ar, arilsulfonilamina es -NHSO_(q)Ar, alquilsulfonilamina es -NHSO₂R^e, aralquilsulfonilo es -SO_(q)R^fAr, sulfonamido es -SO₂NH₂, sulfonamida sustituida es -SO₂NHR^e o -SO₂N(R^e)₂, nitro es -NO₂, carboxi es -CO₂H, carbamilo es -CONH₂, carbamilo sustituido es -C(=O)NHR^g o -C(=O)NR^gR^h, alcoxycarbonilo es -C(=O)OR^e, carboxialquilo es -R^f-CO₂H, ácido sulfónico es -SO₃H, guanidino es



y ureído es



5

en los que

10 R^e es alquilo o alquilo sustituido tal como se ha definido anteriormente, R^f es alquileo o alquileo sustituido tal como se ha definido anteriormente, R^g y R^h se seleccionan entre alquilo, alquilo sustituido, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclo, y heteroarilo; Ar es un arilo tal como se ha definido anteriormente, y q es 2 o 3.

A través de toda la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos los puede elegir un experto en la materia para proporcionar restos y compuestos estables.

15 Los compuestos de la presente invención pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. Son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables (es decir no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, mediante aislamiento o purificación de los compuestos de la presente invención.

20 Los compuestos de la presente invención pueden formar sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio, con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, con bases orgánicas tales como dicitohexilamina, tributilamina, piridina y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Tales sales se pueden formar tal como lo conocen los expertos en la materia.

25 Los compuestos de la presente invención pueden formar sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales incluyen las formadas con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y otros diversos (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbato, salicilatos y similares). Tales sales se pueden formar como lo saben los expertos en la materia. Las formas de sal de los compuestos pueden ser ventajosas para mejorar la tasa de disolución del compuesto y la biodisponibilidad oral.

30

Además, se pueden formar zwitteriones ("sales internas").

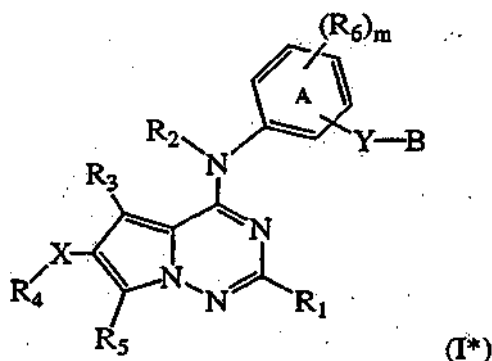
35 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, en mezcla o en forma pura o básicamente pura. La definición de los compuestos de acuerdo con la invención incluye todos los estereoisómeros posibles y sus mezclas. Incluye las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémica se pueden resolver con métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener a partir de los racematos a partir de los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sales con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

40

Se debería entender adicionalmente que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) también están en el alcance de la presente invención. Por lo general, en la técnica se conocen métodos de solvatación.

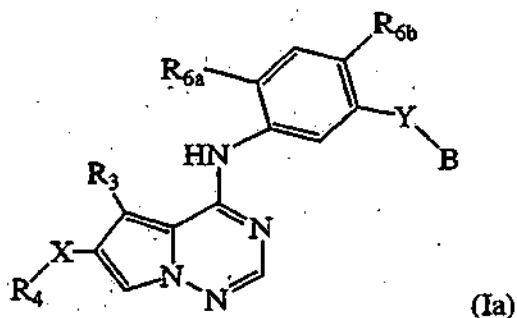
45

Los compuestos preferentes de la presente invención tienen la estructura de fórmula (I*),



5 enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos de los mismos, en los que todos los restos son como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos preferentes de fórmula (I*), son los que tienen la fórmula (Ia),



10 y sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, en los que todos los restos son como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

Utilidad

15 Los compuestos de la invención de la invención son inhibidores selectivos de la actividad de la quinasa p38, y en particular, de las isoformas p38 α y p38 β . Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la actividad de la quinasa p38. Tales afecciones incluyen enfermedades en las que los niveles de citoquina se modulan como una consecuencia de la señalización intracelular a través de p38, y en particular, enfermedades que se asocian con una sobreproducción de las citoquinas IL-1, IL-4, IL-8, y TNF- α .
 20 Como se usa en el presente documento, los términos "que trata" o "tratamiento" incluyen cualquiera o ambas medidas de respuesta y profilaxis, por ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno, conseguir una reducción total o parcial de los síntomas o patología, y/o para aliviar, mejorar, reducir, o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas. Cuando en el presente documento se hace referencia a inhibición de "quinasa p-38 α/β ", esto se refiere a que se inhibe cualquiera de las quinasas p38 α y/o p38 β . Por lo tanto, la
 25 referencia a un valor de CI₅₀ para inhibir la quinasa p-38 α/β se refiere a que el compuesto tiene una eficacia tal como para inhibir al menos una, o ambas, quinasas p38 α y p38 β .

30 En vista de su actividad como inhibidores de quinasas p-38 α/β , los compuestos de Fórmula (I*) son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con p-38, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferan activos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades virales.

35 Más particularmente, las afecciones o enfermedades específicas que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto frente a anfitrión, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática,
 40

artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad pancreática de linfocitos β ; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de reabsorción ósea, rechazos a aloinjerto, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a la infección, formación mieloide, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, piresis, gripe, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, shock séptico, y Shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades virales que incluyen infección por hepatitis crónica (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o neoplasia, y herpes; apoplejía, isquemia de miocardio, isquemia en ataques cardiacos con apoplejía, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardiaca y renal, trombosis, hipertrofia cardiaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de shock tóxico, y afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2.

Además, los inhibidores de p38 de la presente invención inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 (PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2). Por consiguiente, las afecciones adicionales asociadas con p38 incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer, dolor dental y dolor por artritis. Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar infecciones víricas veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, que incluyen, pero no se limitan a, virus de anemia infecciosa equina; o infecciones por retro virus, que incluyen virus de inmunodeficiencia felina, virus de inmunodeficiencia bovina, y virus de inmunodeficiencia canina.

Cuando en el presente documento se usan las expresiones "afección asociada con p38" o "enfermedad o trastorno asociados con p38", cada una pretende incluir todas las afecciones identificadas anteriormente como si se repitieran en su duración, así como cualquier otra afección que se ve afectada por la actividad de la quinasa p38.

En el presente documento se desvelan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de tales afecciones, que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I*) o una sal del mismo. Los métodos para tratar afecciones asociadas con la quinasa p38 pueden comprender la administración de los compuestos de Fórmula (I*) solos o en combinación entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de tales afecciones. Ejemplos de tales otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, CSAID, imidazo [1,2-A]quinoxalinas 4-sustituidas tal como se desvela en el documento de Patente de Estados Unidos Nº 4.200.750; Interleuquina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxispergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivirales tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores del TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor soluble de TNF, y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos.

Los otros agentes terapéuticos mencionados anteriormente, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference (PDR) o de otro modo las puede determinar un experto habitual en la materia. En los métodos que se desvelan en el presente documento, tales otros agente o agentes terapéuticos se pueden administrar antes de, de forma simultánea con, o después de la administración de los compuestos de la invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas con la quinasa p38, que incluyen afecciones mediadas por TNF- α , IL-1, y/o IL-8, como se ha descrito anteriormente. Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente y se pueden formular, por ejemplo, usando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, saborizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las que se conocen bien en la técnica de la formulación farmacéutica.

Los compuestos de Fórmula (I*) se pueden administrar mediante cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico en el sitio o cantidad de fármaco a administrar. Por lo general la administración tópica es preferente para enfermedades relacionadas con la piel, y el tratamiento sistemático es preferente para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o formulaciones líquidas que incluyen jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, como soluciones o suspensiones ac. o no ac. inyectables estériles); por vía nasal tal como mediante pulverización por inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal tal como en forma de

supositorios; o por vía liposomal. Se pueden administrar formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos. Los compuestos se pueden administrar en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata de la liberación prolongada se puede conseguir con composiciones farmacéuticas adecuadas o, en particular en el caso de la liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones a modo de ejemplo para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para transmitir volumen, ácido alginico o alginato sódico como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad, y agentes edulcorantes o saborizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/o otros excipientes, aglutinantes, diluyentes, agentes disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía oral mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, formados por compresión, o liofilizados. Las composiciones a modo de ejemplo pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa, y/o ciclodextrinas. En tales formulaciones también se pueden incluir excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión mucosal tal como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa sódica (SCMC), y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tal como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). También se pueden añadir lubricantes, agentes de deslizamiento, sabores, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración por aerosol o inhalación nasal incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la absorción y/o biodisponibilidad, y/o otros agentes de solubilización o dispersión tales como los que se conocen en la técnica.

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

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

La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención la puede determinar un experto habitual en la materia, e incluye cantidades de dosificación a modo de ejemplo para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo al día, que se pueden administrar en una sola dosis o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular puede variar y dependerá de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la estabilidad metabólica y la creación de la acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el móvil tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y gravedad de la afección en particular. Los sujetos preferentes para el tratamiento incluyen animales, lo más preferentemente especies de mamíferos tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos, y similares. Por lo tanto, cuando en el presente documento se usa el término "paciente", este término pretendí todos los sujetos, lo más preferentemente especies de mamíferos, que se ven afectadas por mediación de niveles enzimáticos de p38.

Los compuestos de fórmula (I*), que incluyen los compuestos que se describen en los ejemplos de los mismos, se han sometido ensayo en uno o más de los ensayos que se describen a continuación y han mostrado actividad como inhibidores de enzimas p38 α / β y TNF- α .

Ensayos Biológicos

Generación de Quinasas p38

Se clonaron ADNc de isozimas p38 α , β y humanas por PCR. Estos ADNc se subclonaron en el vector de expresión pGEX (Pharmacia). La proteína de fusión GST-p38 se expresó en E. Coli y se purificó a partir de sedimentos bacterianos mediante cromatografía por afinidad usando glutatión agarosa. La proteína de fusión p38 se activó mediante incubación con MKK6 constitutivamente activo. La p38 activa se separó de MKK6 mediante cromatografía

por afinidad. El MKK6 constitutivamente activo se generó de acuerdo con Raingeaud *et al.* [Mol. Cell. Biol., 1247-1255 (1996)].

Producción de TNF- α con PBMC Estimuladas con LPS

5 Se obtuvo sangre humana heparinizada de voluntarios sanos. Se purificaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre completa humana mediante centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-Hypaque y se volvieron a suspender a una concentración de 5×10^6 /ml en medio de ensayo (medio RPMI que contiene suero bovino fetal al 10 %). Se incubaron 50 μ l de suspensión celular con 50 μ l de compuesto de ensayo (concentración 10 4X en medio de ensayo que contiene DMSO al 0,2 %) en placas de cultivo tisular de 96 pocillos durante 5 minutos a TA. A continuación, se añadieron 100 μ l de LPS (200 ng/ml de solución de reserva) a la suspensión celular y la placa se incubó durante 6 horas a 37 °C. Después de la incubación, en medio de cultivo se recogió y se almacenó a -20 °C. La concentración de TNF- α en el medio se cuantificó usando un kit de ELISA convencional (Pharmingen-San 15 Diego, CA). Las concentraciones de TNF- α y los valores de CI_{50} para los compuestos de ensayo (concentración del compuesto que inhibía la producción de TNF- α estimulado por LPS en un 50 %) se calculó mediante análisis de regresión lineal.

Ensayo de p38

20 Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos con fondo en V. El volumen final del ensayo era de 60 μ l preparados a partir de tres adiciones de 20 μ l de enzima, sustratos (MBP y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (Tris 50 mM a pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, NaCl 50 mM y DTT 1 mM). El p38 activado, expresado de forma bacteriana se incubó previamente con compuestos de ensayo durante 10 min. antes del inicio de la reacción con sustratos. La reacción se incubó a 25 °C durante 45 min. y terminó mediante la adición de 5 μ l de EDTA 0,5 M a 25 cada muestra. La mezcla de reacción se aspiró en una tira de filtro humedecida previamente usando un Cosechador Celular Micro96 de Skatron (Skatron, Inc.), a continuación se lavó con PBS. A continuación, la tira de filtro se secó en un horno microondas durante 1 min, se trató con cera de centelleo MeltiLex A (Wallac), y se hizo recuento en el Modelo 1450 de contador de centelleo Microbeta (Wallac). Los datos de inhibición se analizaron por regresión no 30 lineal por mínimos cuadrados usando Prism (GraphPadSoftware). Las concentraciones finales de los reactivos en los ensayos son ATP, 1 μ M; [γ -³³P]ATP, 3 nM; MBP (Sigma, N° M1891), 2 μ g/pocillo; p38, 10 nM; y DMSO, 0,3 %.

Producción de TNF- α con Ratones Estimulados con LPS

35 Se inyectaron ratones (Balb/c hembra, 6-8 semanas de edad, Harlan Labs; n = 8/grupo de tratamiento) por vía intraperitoneal con 50 μ g/kg de lipopolisacárido (LPS; cepa 0111:B4 de *E coli*, Sigma) suspendidos en solución salina estéril. Noventa minutos más tarde, los ratones se sedaron con inhalación de CO₂:O₂ y se tomó una muestra de sangre. El suero se separó se analizó para concentraciones de TNF-alfa con ensayo de ELISA comercial de acuerdo con las instrucciones del fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN).

40 Los compuestos de ensayo se administraron por vía oral en diversos momentos antes de la inyección de LPS. Los compuestos se dosificaron como suspensiones o como soluciones en diversos vehículos o agentes de solubilización.

Abreviaturas

45 Para facilitar la referencia, en el presente documento se usan las siguientes abreviaturas, que incluyen los métodos de preparación y los Ejemplos que siguen a continuación:

Ph = fenilo
 Bz = bencilo
 50 t-Bu = butilo terciario
 Me = metilo
 Et = etilo
 Pr = propilo
 Iso-P = isopropilo
 55 MeOH = metanol
 EtOH = etanol
 EtOAc = acetato de etilo
 Boc = terc-butiloxycarbonilo
 DCM = diclorometano
 60 DCE = 1,2-dicloroetano
 DMF = dimetil formamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 65 HATU = hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio
 KOH = hidróxido potásico

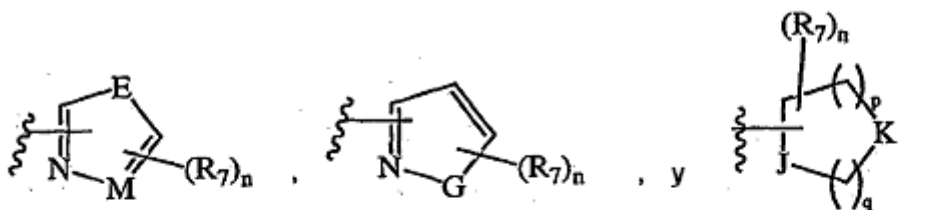
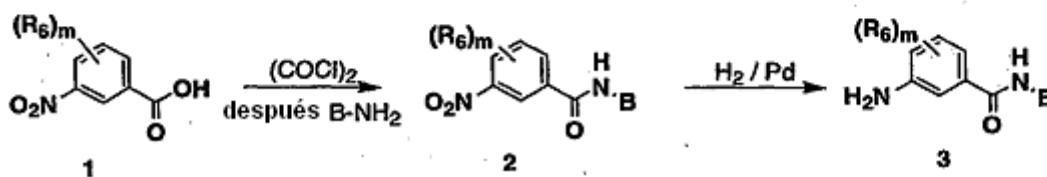
	K ₂ CO ₃ = carbonato potásico
	POCl ₃ = oxiclórico de fósforo
	EDC o EDCI = Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	DIPEA = diisopropiletilamina
5	HOBt= hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	m-CPBA = ácido m-cloroperbenzoico
	NaH = hidruro sódico
	NaOH = hidróxido sódico
	Pd = paladio
10	Pd/C = paladio sobre carbono
	min = minuto(s)
	l = litro
	ml = mililitro
	μl = microlitro
15	g = gram(s)
	mg = miligramo(s)
	mol = moles
	mmol = milimol(es)
	meq = miliequivalente
20	TA o ta = temperatura ambiente
	t. de ret. = Tiempo de retención por HPLC (minutos)
	sat o sat'd = saturado
	ac. = acuoso
	TLC = cromatografía en capa fina
25	HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
	RP HPLC = HPLC en fase inversa
	LC/MS = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas
	MS = espectrometría de masas
	RMN = resonancia magnética nuclear
30	pf = punto de fusión

En los Ejemplos, las denominaciones asociadas con datos de HPLC reflejan las siguientes condiciones:

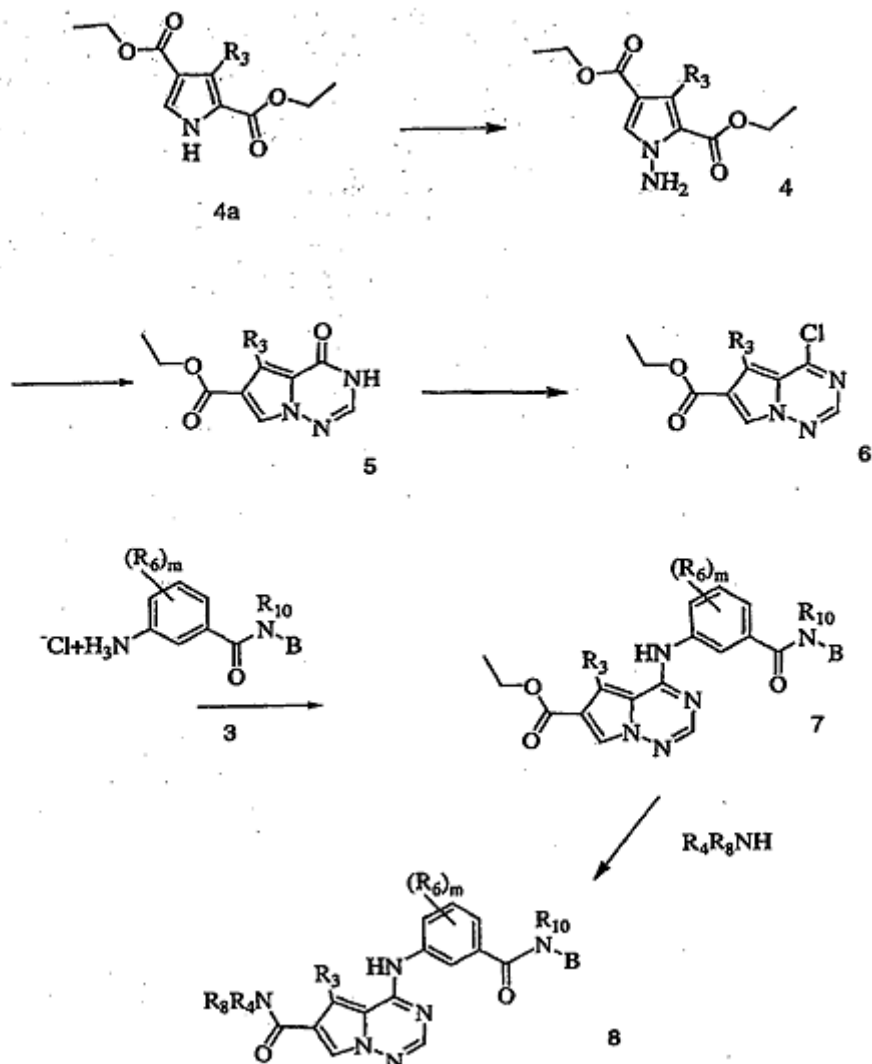
- | | |
|----|---|
| 35 | a. Columna: YMC ODSA S-5 5μ C18 4,6 x 50 mm; Disolvente: disolvente A = MeOH al 10 %/agua al 90 %/ THF al 0,1 %, y disolvente B = MeOH al 90 %/agua al 10 %/THF al 0,1 %; Método: gradiente de 4 min; |
| | b. Columna: YMC s5 ODS 4,6 x 50 mm; Disolvente: disolvente A = MeOH al 10 %/agua al 90 %/H ₃ PO ₄ al 0,2 %, y disolvente B = MeOH al 90 %/agua al 10 %/H ₃ PO ₄ al 0,2 %; Método: gradiente de 4 min. |

40 **Métodos de Preparación**

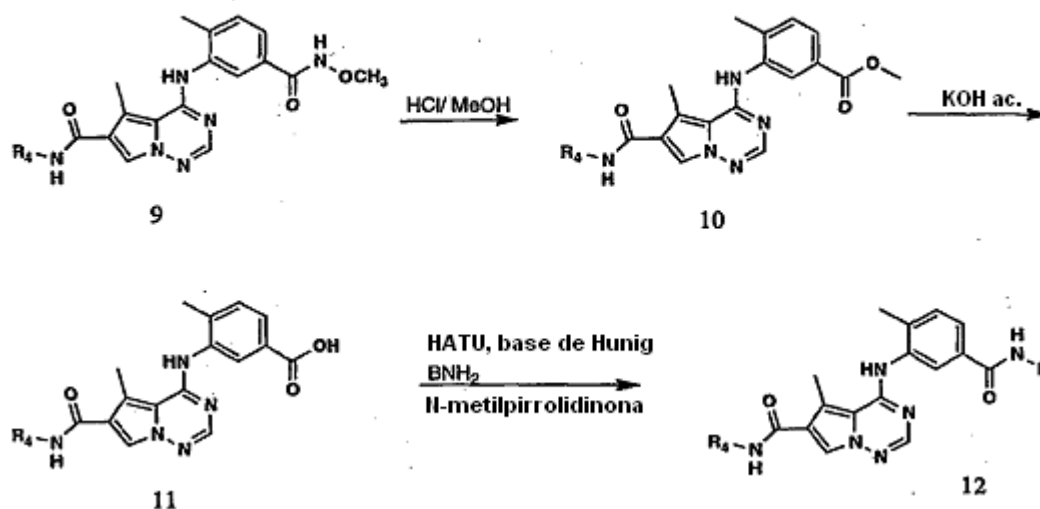
Los compuestos de fórmula I se pueden preparar generalmente de acuerdo con los siguientes esquemas y el conocimiento de un experto en la materia, y/o los métodos que se describen en las solicitudes de patente de Estados Unidos con N^{os} de Serie 10/036.293 y/o 09/573.829. En los esquemas, los grupos R₁-R₇, X, Y, m, n y p son como se describe en el presente documento para los compuestos de Fórmula (I). La referencia a "B" pretende incluir un anillo opcionalmente sustituido de cicloalquilo, heterociclo, o heteroarilo en la fórmula (I), que incluye, sin limitación, los anillos que se muestran como:

**Esquema 1**

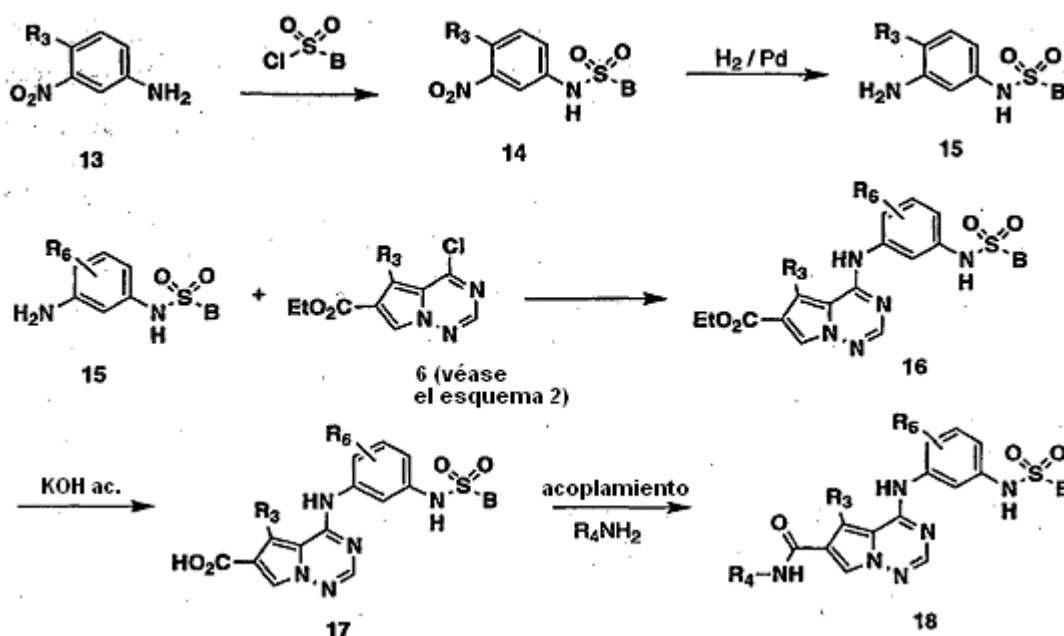
5 El compuesto (1) disponible en el mercado se puede hacer reaccionar con cloruro de oxalilo con calentamiento y después se puede concentrar al vacío y hacer reaccionar con una amina B-NH₂ en presencia de una base, tal como diisopropilamina, en un disolvente orgánico, tal como DCM para producir el compuesto (2). El compuesto (2) se puede hacer reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como Pd, en un disolvente alcohólico, tal como EtOH, a ta para proporcionar el compuesto (3). A continuación, el compuesto (3) se puede usar como en el Esquema 2 para producir los compuestos (8) del Esquema 2.

Esquema 2

- El éster de 3-metil-1-pirrol-2,4-dietilo se puede hacer reaccionar con cloramina en éter para producir el compuesto (4). El compuesto que reacciona (4) en formamida con ácido acético produce el compuesto (5). El compuesto (5) se puede hacer reaccionar con DIPEA y POCl₃ en tolueno para producir el compuesto (6). El compuesto (6) se puede hacer reaccionar con DIPEA y el compuesto (3) en DMF para producir el compuesto (7). El compuesto (7) se puede hacer reaccionar en THF con NaOH para producir un compuesto intermedio ácido que después del tratamiento con HOBt, EDCI y la amina apropiada (NR₂R₁₀) en DMF produce el compuesto (8).
- El compuesto (3) se puede preparar 1) haciendo reaccionar el ácido 4-amino-3-metilbenzoico disponible en el mercado y anhídrido N-(*tert*-butoxicarbonílico) en THF para producir un compuesto intermedio de anilina protegido con Boc; 2) haciendo reaccionar el compuesto intermedio de anilina con clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, HOBt, y DMF, seguido de la adición de clorhidrato de metoxiamina y DIPEA para producir un compuesto intermedio de N-metoxiamida protegido con BOC; y 3) hacer reaccionar ese compuesto intermedio de metoxiamida en una solución de HCl en dioxano para producir el compuesto (3) en forma de una sal de clorhidrato. Como alternativa, el compuesto (3) se puede preparar como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 3

Un hidroxamato sustituido (9) se puede hacer reaccionar con ácido, tal como HCl, en MeOH anhidro, para proporcionar el compuesto (10). El compuesto (10) se puede hacer reaccionar con una base ac. tal como KOH con calentamiento para formar el compuesto (11). El compuesto (11) se hace reaccionar con una amina B-NH₂ en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, y una base tal como diisopropilamina, en un disolvente orgánico, tal como N-metilpirrolidiona para proporcionar el compuesto (12). El Hidroxamato (9) se puede reparar como se ha esquematizado en los Esquemas 1 y 2 y/o tal como se muestra en la solicitud de Patente de Estados Unidos con N° de Serie 10/036.293.

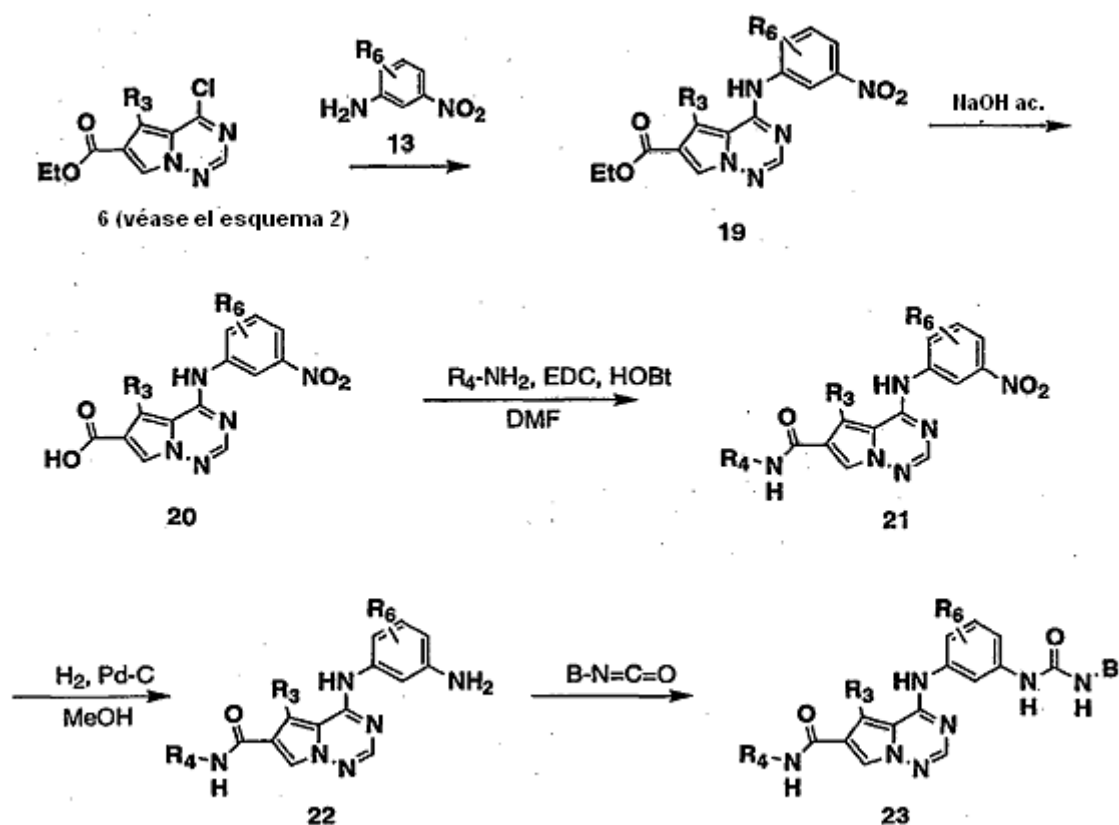
Esquema 4

El compuesto (13) disponible en el mercado se puede hacer reaccionar con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base, tal como TEA, en un disolvente orgánico, tal como DCM para producir el compuesto (14). La reacción del compuesto (14) con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como Pd en un disolvente, tal como MeOH, proporciona el compuesto (15). La reacción del compuesto (15) con el cloruro (6) (véase el esquema 2) en un disolvente orgánico, tal como DMF, a ta proporciona el compuesto (16).

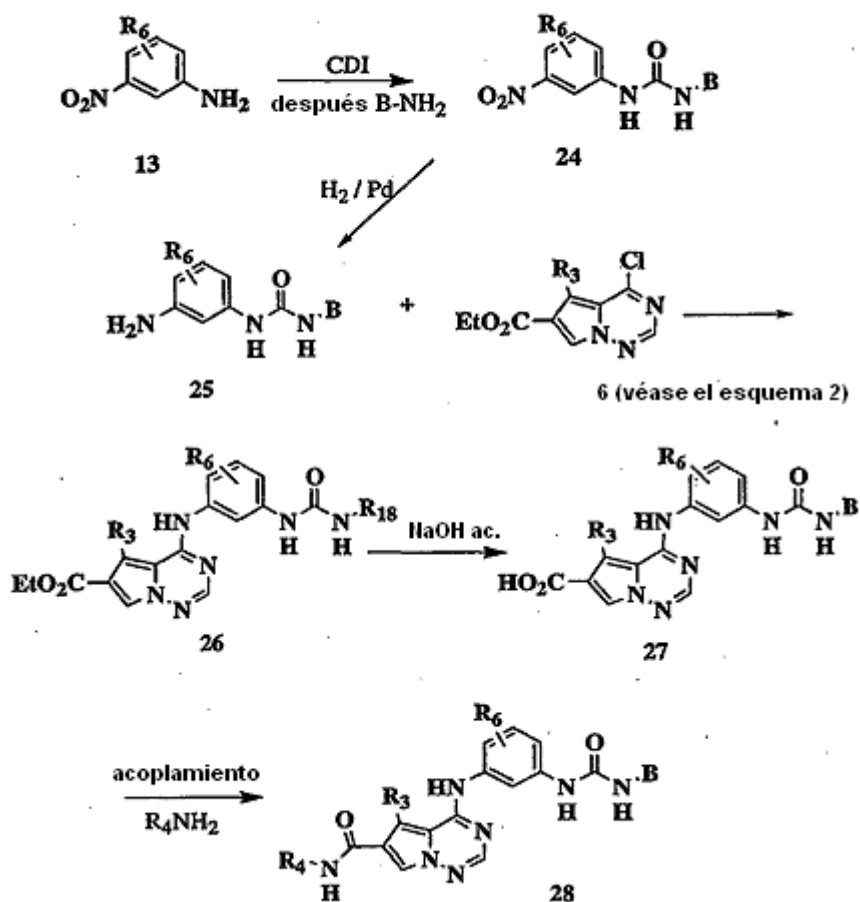
La reacción del compuesto (16) con KOH ac. con calentamiento proporcionar compuesto (17). El compuesto (17) se puede hacer reaccionar con una amina R₂NH₂ en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como EDCI, y una

base tal como diisopropilamina, en un disolvente orgánico, tal como DMF para proporcionar el compuesto (18).

Esquema 5

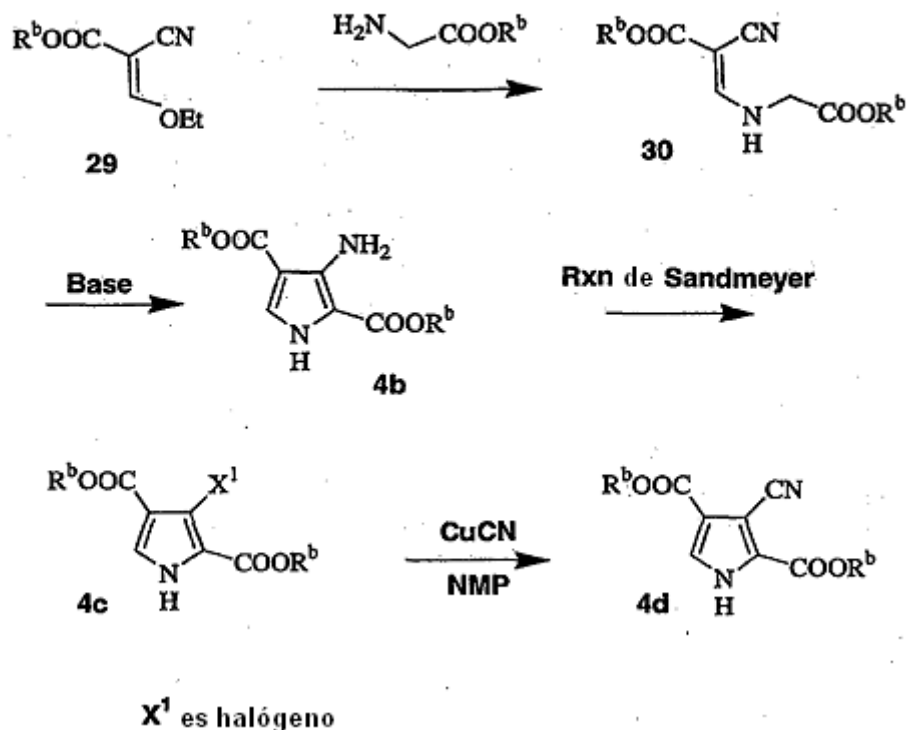


- 5 La cloropirrolotriazina (6) (véase el Esquema 2) se puede hacer reaccionar con una anilina (13) (por ejemplo, véase el Esquema 4) en DMF anhidra a ta para proporcionar el compuesto (19). La reacción del compuesto (19) con una base ac. tal como NaOH con calentamiento proporciona el compuesto (20). El compuesto (20) se puede hacer reaccionar con una amina R₄NH₂ en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HOBT, con o sin una base tal como diisopropilamina, en un disolvente orgánico, tal como DMF para proporcionar el compuesto (21). El
- 10 compuesto (21) se puede hacer reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, en un disolvente orgánico, tal como MeOH para proporcionar el compuesto (22). La reacción del compuesto (22) con un isocianato en un disolvente orgánico, tal como DCE proporciona el compuesto (23).

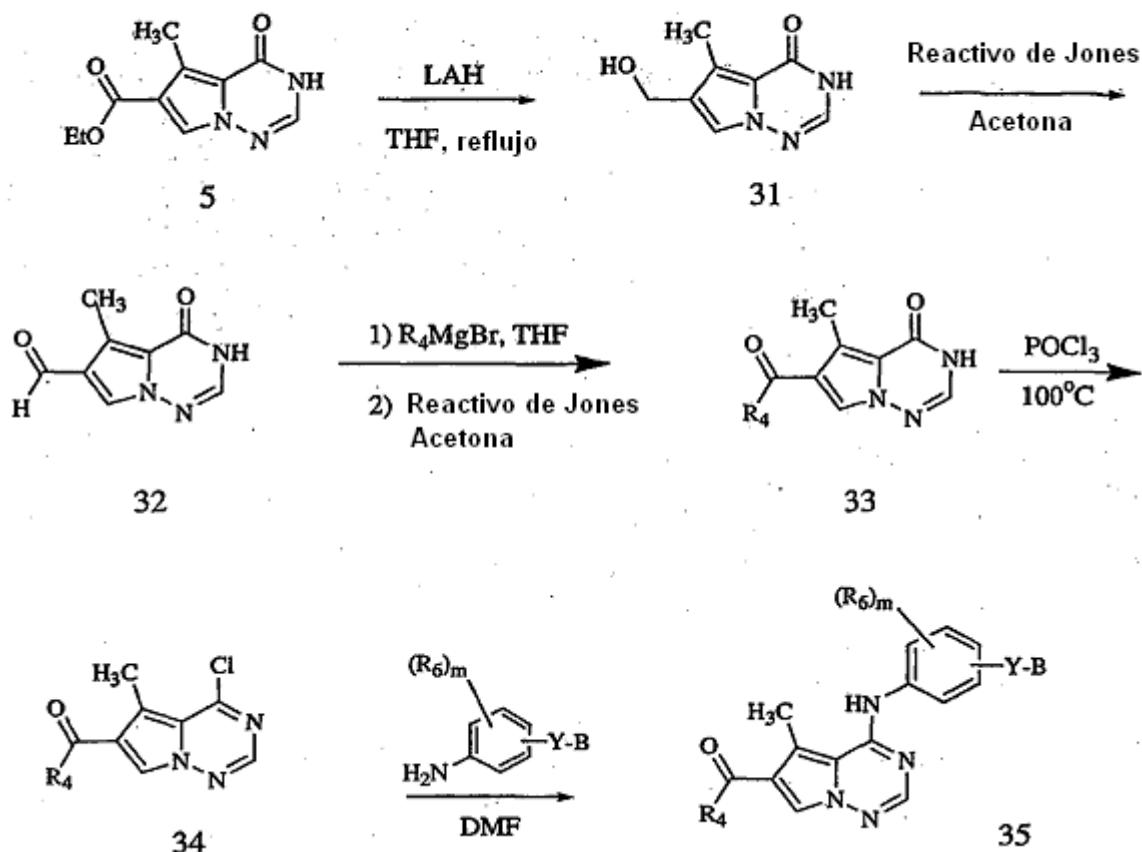
Esquema 6

El compuesto (13) disponible en el mercado, se puede hacer reaccionar con carbonil diimidazol y una amina B-NH₂ en un disolvente orgánico, tal como DCE, para producir el compuesto (24). La reacción del compuesto (24) con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como Pd, en un disolvente alcohólico, tal como EtOH proporciona el compuesto (25). La reacción de (25) con cloruro (6) en un disolvente orgánico, tal como DMF, proporciona el compuesto (26). La reacción de (26) con NaOH ac. con calentamiento proporciona el producto (27). El producto (27) se puede hacer reaccionar con una amina R₄NH₂ en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como EDCI, y una base tal como diisopropilamina, en un disolvente orgánico, tal como DMF para proporcionar el compuesto (28).

10

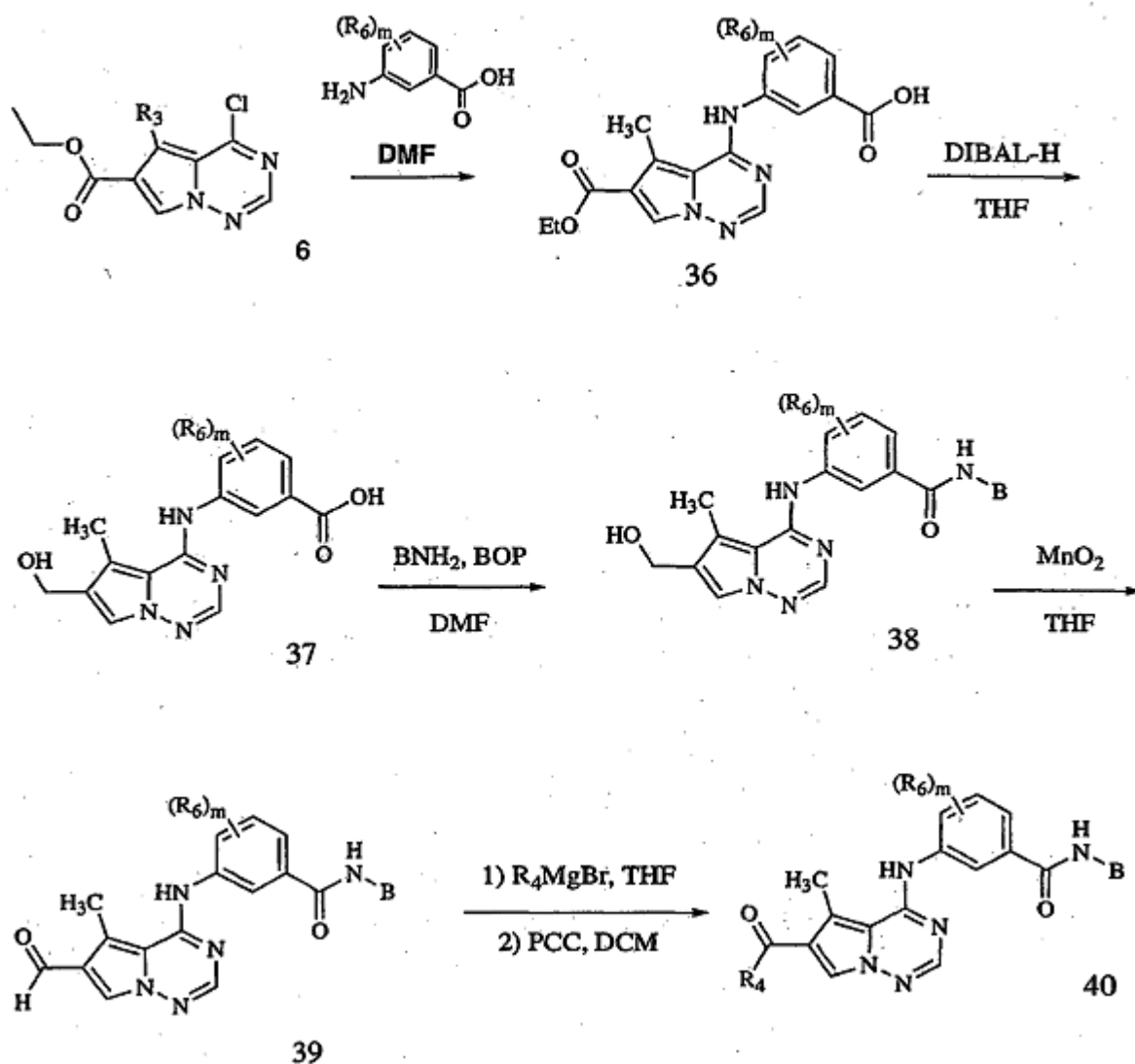
Esquema 7

El Esquema 7 muestra métodos para preparar los compuestos (4a) (véase el esquema 2), en los que R₃ es amino (4b), halógeno (4c), o ciano (4d). Se puede añadir éster de etilo de glicina (29) a un cianoacetato alquil alcoxi metileno de ta a 80 °C para obtener el compuesto (30). El compuesto (30) se cicla para formar pirrol (4b) después de tratamiento con una base fuerte, tal como hexametildisilazano de litio, de -78 °C a ta en un disolvente orgánico tal como THF. El pirrol (4b) se puede convertir en un haluro usando nitrito sódico en un disolvente orgánico, tal como DMF, y una fuente de haluro, tal como CuBr para producir el compuesto (4c). El compuesto (4c) se puede convertir en el compuesto (4d) usando CuCN en un disolvente orgánico tal como NMP a temperaturas elevadas. Como alternativa, el compuesto (4b) se puede convertir directamente en el compuesto (4d) usando nitrito sódico en un disolvente orgánico, tal como DMF, y una fuente de cianuro tal como CuCN. Los compuestos (4a)-(4d) se pueden usar como se ha descrito en los esquemas anteriores (por ejemplo, en el Esquema 2), para formar compuestos de Fórmula (I) en el presente documento.

Esquema 8

5 La reducción del grupo éster de la pirrolotriazina 5 (véase el Esquema 2) con un agente reductor adecuado tal como LAH en un disolvente orgánico aprótico tal como THF produce el alcohol (31). El alcohol (31) se oxida al aldehído (32) con un oxidante adecuado, tal como Reactivo de Jones. El aldehído (32) se hace reaccionar con un reactivo organometálico adecuado (tal como bromuro de fenilmagnesio) para proporcionar un producto intermedio de alcohol secundario que posteriormente se oxida a cetona (33) con un oxidante adecuado, tal como Reactivo de Jones. Un agente de cloración, tal como POCl_3 , se usa para convertir (33) en el cloruro (34). El cloruro (34) se hace reaccionar con una anilina en un disolvente adecuado, tal como DMF, a temperatura elevada para proporcionar el producto (35), un compuesto de fórmula (I).

10

Esquema 9

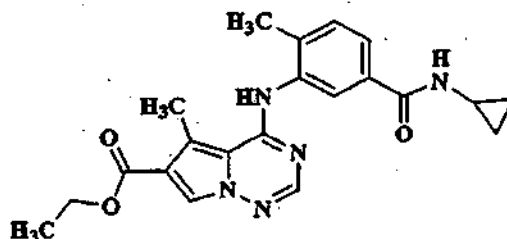
El acoplamiento del compuesto (6) (véase el Esquema 2), con el ácido amino benzoico apropiado en DMF proporciona el compuesto (36). La reducción del grupo éster del compuesto (36), con un agente reductor adecuado tal como DIBAL-H en un disolvente orgánico acróstico tal como THF produce el alcohol (37). El alcohol (37) se puede hacer reaccionar con una amina RNH₂ en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como BOP, en un disolvente orgánico, tal como DMF, para proporcionar el producto (38). El producto (38) se oxida al aldehído (39) con un oxidante adecuado, tal como MnO₂, en un disolvente orgánico tal como THF. El aldehído (39) se hace reaccionar con un reactivo organometálico adecuado (tal como bromuro de fenilmagnesio) para proporcionar un producto intermedio de alcohol secundario que posteriormente se oxida a la cetona (40) con un oxidante adecuado, tal como PCC.

Además, se pueden preparar otros compuestos de fórmula (*), usando procedimientos conocidos generalmente por los expertos en la materia. En particular, los siguientes ejemplos proporcionan métodos adicionales para la preparación de los compuestos de la presente invención.

La invención se describirá a continuación adicionalmente con los siguientes ejemplos de trabajo, que son realizaciones preferentes de la invención. Las purificaciones por HPLC se realizaron en columnas C18 en fase inversa (RP) usando mezclas de agua y MeOH y TFA como solución tampón. Estos ejemplos son ilustrativos en lugar de limitantes. Puede haber otras realizaciones que entren dentro del espíritu y el alcance de la invención tal

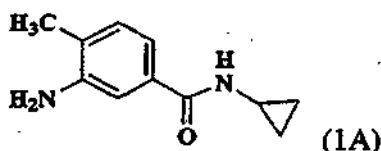
como se define con las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1



5

Etapa A:

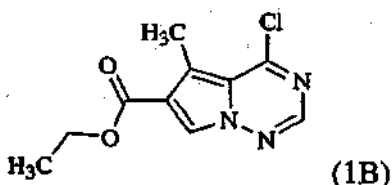


10

A una solución de ácido 3-amino-4-metilbenzoico (5,12 g, 33,9 mmol, 1,0 equiv.), EDC (9,97 g, 52,0 mol, 1,5 equiv.) y 4-(dimetilamino)piridina (0,89 g, 7,3 mol, 0,2 equiv.) en DMF (100 ml) a 0 °C se añadió ciclopropilamina (4,0 ml, 57,7 mol, 1,7 equiv.) gota a gota. Después de agitar durante 15 min, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Los compuestos volátiles se retiraron a 50 °C a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron al vacío para dar un aceite. La cromatografía sobre gel de sílice usando DCM:MeOH (20:1) proporcionó el compuesto 1A en forma de un aceite de color amarillo (6,98 g, rendimiento de un 108 %). t. de Ret. por HPLC = 0,637 min.; LC/MS (M+H)⁺ = 191,09⁺.

15

20 Etapa B:



25

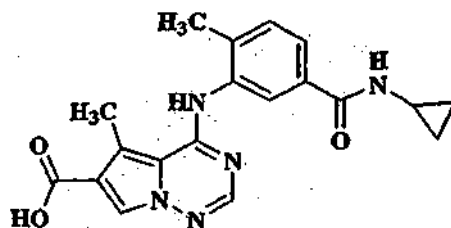
A una suspensión de la oxopirrolotriazina de partida (3,00 g, 13,6 mmol) en tolueno (45 ml) se añadió gota a gota oxicloruro de fósforo (1,90 ml, 20,4 mmol) y *N,N*-DIPEA (2,37 ml, 13,6 mmol) sucesivamente a ta. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 36 h, se permitió que enfriara a ta, y después se vertió en una mezcla enfriada con hielo de solución saturada de bicarbonato sódico (150 ml) y tolueno (60 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con tolueno (3 x 50 ml). El extracto combinado se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La evaporación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto 1B (3,26 g, rendimiento de un 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30

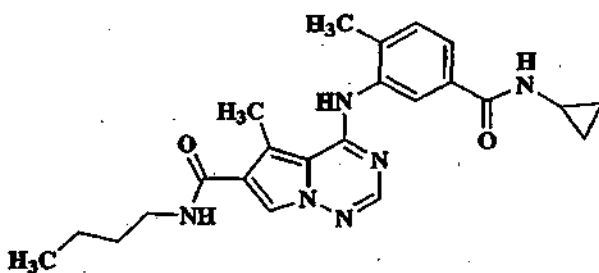
Etapa C: Ejemplo 1

Una solución de los productos 1A (1,60 g, 8,40 mmol, 1,6 equiv.) y 1B (1,30 g, 5,40 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (13 ml) se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó. La trituración con éter dietílico proporcionó el Ejemplo 1 (1,70 g, rendimiento de un 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. t. de Ret. por HPLC = 3,190 min.; LC/MS (M+H)⁺ = 394,31⁺.

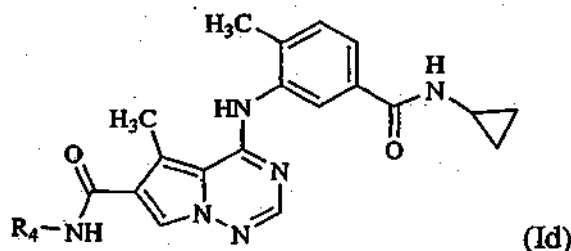
35

Ejemplo 2

5 Una solución del Ejemplo 1 (0,86 g, 2,20 mmol, 1,0 equiv.) en THF (4,0 ml) y NaOH acuoso 1 N (9,0 ml, 4,1 equiv.) se agitó a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró al vacío pero no hasta sequedad. A la solución a 0 °C se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N hasta que era ácida y el precipitado se recogió y se secó para proporcionar el Ejemplo 2 en bruto (0,51 g, rendimiento de un 64,0 %). t. de Ret. por HPLC = 2,400 min.; LC/MS (M+H)⁺ = 366,06⁺. El filtrado se extrajo a continuación con EtOAc (3 x) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron al vacío para dar el Ejemplo 2 (0,035 g, rendimiento de un 4,4 %).

Ejemplo 3

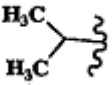
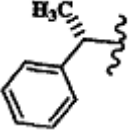
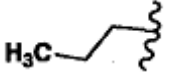
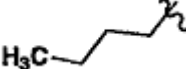
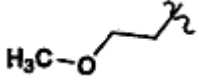
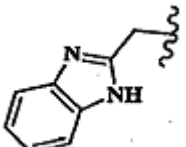
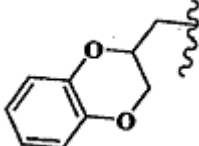

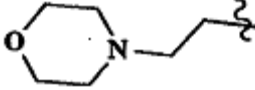
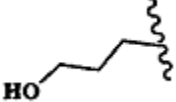
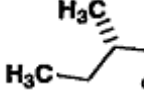
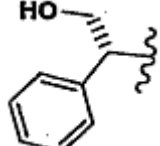
15 Una solución del Ejemplo 2 (0,026 g, 0,071 mmol, 1,0 equiv.), EDC (0,021 g, 0,11 mmol, 1,5 equiv.), HOBt (0,015 g, 0,11 mmol, 1,5 equiv.), *n*-butilamina (0,015 ml, 0,15 mmol, 2,1 equiv.) y DIPEA (0,040 ml, 0,23 mmol, 3,2 equiv.) en DMF (0,20 ml) se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua (1 ml) y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el Ejemplo 3 (0,021 g, rendimiento de un 70 %); t. de Ret. por HPLC = 2,883 min.; LC/MS (M+H)⁺ = 421,18⁺.

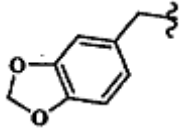
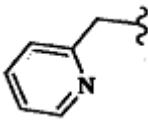
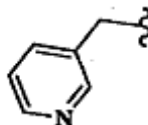
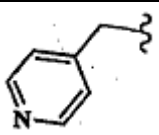
Ejemplos 4-22

25 Los compuestos que tienen la fórmula (Id), mencionada anteriormente, en la que R₄ tiene los valores que se enumeran en la siguiente Tabla, se prepararon siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3, usando la amina apropiada en lugar de *n*-butilamina.

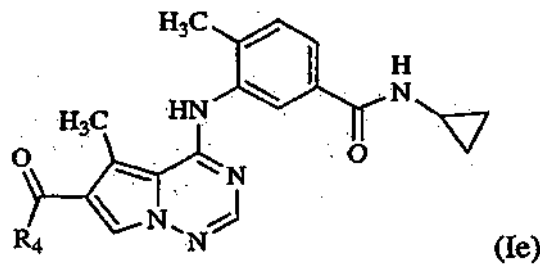
30

Nº de Ej.	R ₄	(M + H) ⁺	t. de Ret. por HPLC (min)
4		393,30	2,29 ^a

5		407,27	2,51 ^a
6		469,35	3,08 ^a
7		407,21	2,56 ^a
8		421,18	2,88 ^a
9		423,17	2,22 ^a
10		495,26	2,22 ^a
11		513,15	3,16 ^a
12		405,07	2,34 ^a
14	CH ₃ ⁻	379,17	2,05 ^a
15		478,17	1,61 ^a
16		423,20	2,03 ^a
17		421,22	2,74 ^a
18		485,92	2,68 ^a

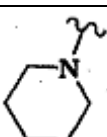
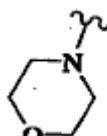
19		499,59	2,89 ^a
20		456,19	1,74 ^a
21		456,18	1,67 ^a
22		456,16	1,67 ^a

Ejemplos 23-24



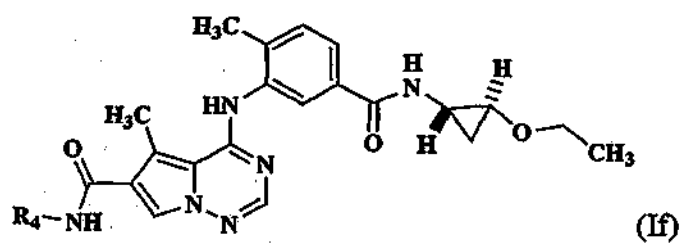
5

Los compuestos que tienen la fórmula (Ie), mencionada anteriormente, en la que R₄ tiene los valores que se enumeran en la siguiente Tabla, se prepararon siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3, usando piperizinilamina y morfolinilamina en lugar de *n*-butilamina.

Nº de Ej.	R ₄	(M + H) ⁺	t. de Ret. por HPLC (min)
23		433,12	2,73 ^a
24		435,44	2,08 ^a

10

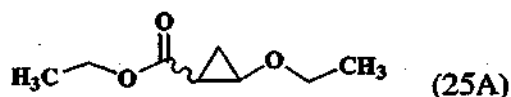
Ejemplos 25-27



Los compuestos que tienen la fórmula (Tf), en la que R₄ tiene los valores que se enumeran en la Tabla que se proporciona a continuación, se prepararon siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito para el Ejemplos 1 a 3, usando la amina apropiada en lugar de *n*-butilamina, y en lugar de ciclopropilamina en la Etapa 1A, (\pm)-*trans*-etoxiciclopropilamina, que se preparó siguiendo las Etapas A-D, que siguen a continuación.

5

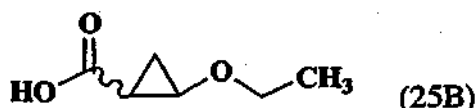
Etapa A:



10 A una mezcla bien agitada de etil vinil éter (47,9 ml, 0,500 mol) y dímero de acetato de Rodio (II) (0,221 g, 0,500 mmol) en éter dietílico (10 ml) se introdujo lentamente diazoacetato de etilo (10,5 ml, 0,100 mol) en éter dietílico (30 ml) mediante una bomba de jeringa a ta durante 8 horas. El material insoluble se retiró por filtración a través de Celite, y el exceso de etil vinil éter y disolvente se evaporaron al vacío. El residuo se destiló al vacío para dar el producto 25A (10,3 g, rendimiento de un 65 %) en forma de un aceite incoloro que era una mezcla de isómeros *cis* y *trans* en una proporción de aproximadamente 1:1.

15

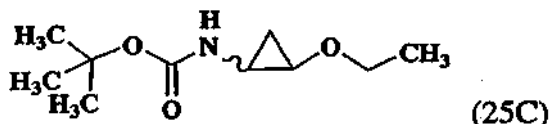
Etapa B:



20

A una solución del producto 25A (10,3 g, 65,4 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió una solución de NaOH (7,85 g, 196,2 mmol) en una porción, y la solución resultante se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl 6 N a pH = 2 y se extrajo con EtOAc (5x). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄. La evaporación de disolvente al vacío proporcionó el producto 25B (8,46 g, rendimiento de un 99 %) en forma de un aceite incoloro que era una mezcla de isómeros *cis* y *trans* en una proporción de aproximadamente 1:1.

25



30 Una mezcla del producto 25B (1,00 g, 7,68 mmol), difenilfosforil azida (1,82 ml, 8,44 mmol) y TEA (1,18 ml, 8,47 mmol) en *t*-BuOH anhidro (30 ml) se calentó a 90 °C durante 27 h. Los compuestos volátiles se evaporaron al vacío. El residuo se diluyó con una solución de Na₂CO₃ al 10 % (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (4 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y la solución se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de Sílice (Et₂O al 40 %/hexano) del residuo proporcionó el producto 25C (0,901 g, rendimiento de un 58 %) en forma de un aceite incoloro que era una mezcla de isómeros *cis* y *trans* en una proporción de aproximadamente 15:85 a favor del isómero *trans*.

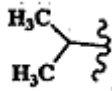
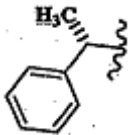
35

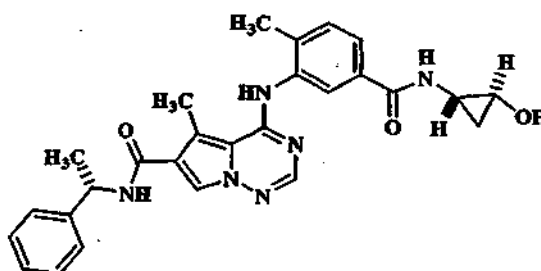
Etapa D:

40 Una mezcla del producto 25C (0,881 g, 4,38 mmol) y HCl 1 N (20 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. Después de esto se dejó enfriar a ta, la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se ajustó a pH = 11 con una solución de NaOH 1 N, y a continuación se extrajo con éter dietílico (4x). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y la evaporación del disolvente proporcionó (\pm)-*trans*-etoxiciclopropilamina (0,224 g, rendimiento de un 50 %) en forma de un aceite ligeramente amarillo.

45

Nº de Ej.	R ₄	(M+H) ⁺	t. de Ret. por HPLC (min)
25		437,23	2,29 ^a

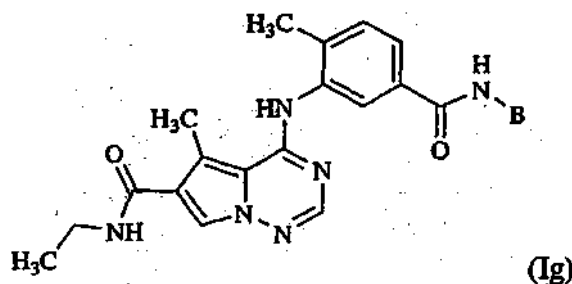
26		451,24	2,44 ^a
27		513,23	2,92 ^a

Ejemplo 28

5

A una solución del Ejemplo 27 (30,0 mg, 0,0585 mmol) en DCE (6 ml) se añadió BBr_3 a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 20 min, a continuación se inactivó con agua. La mezcla se ajustó a pH = 9 con una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La solución se concentró al vacío y la cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 6 %/ CHCl_3) del residuo proporcionó el Ejemplo 28 (3,2 mg) en forma de un sólido de color blanco. t. de Ret. por HPLC = 3,09 min. (b); LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 485,38^+$.

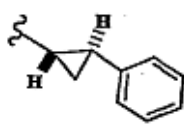
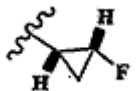
10

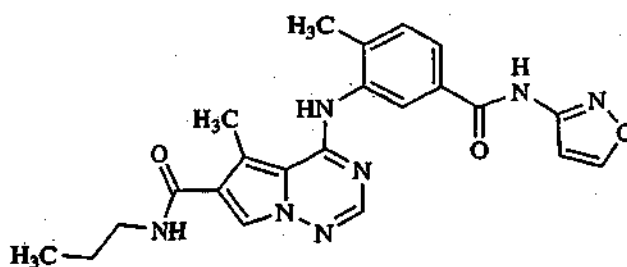
Ejemplos 29-30

15

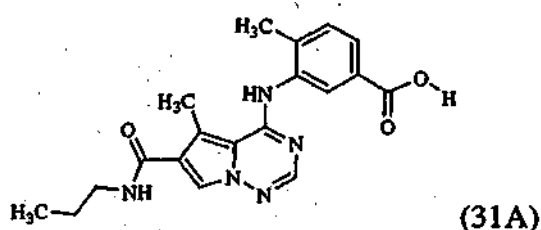
Los compuestos que tienen la fórmula (Ig), en la que B tiene los valores que se enumeran en la Tabla que se proporciona a continuación, se prepararon siguiendo los mismos procedimientos que se han descrito para los Ejemplos 1 y 3, usando una ciclopropil amina sustituida apropiadamente en la Etapa 1A y etilamina en lugar de *n*-butilamina.

20

Nº de Ej.	B	$(\text{M} + \text{H})^+$	t. de Ret. por HPLC (min)
29		469,50	3,02 ^a
30		411,22	2,26 ^a

Ejemplo 31

5 Etapa A:



10 El compuesto 31A se preparó siguiendo los procedimientos que se describen en la solicitud de Patente de Estados Unidos con N° de Serie 10/036.293, cedida al presente cesionario, que se incorpora en el presente documento como referencia.

Etapa B:

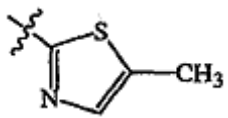
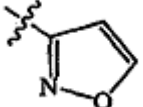
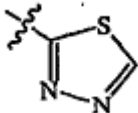
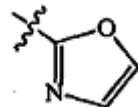
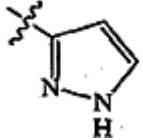
15 Una mezcla del compuesto 31A, 3-aminoisoxazol (0,30 ml, 4,06 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxtiris(dimetilamino)fosfonio (0,720 g, 1,63 mmol), y N-metilmorfolina (0,54 ml, 4,91 mmol) en DMF (4 ml) se calentó a 65 °C durante dos días. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2 x), solución de Na₂CO₃ al 10 %, y salmuera. La solución se concentró al vacío y el producto se aisló por HPLC preparativa. t. de Ret. por HPLC = 2,48 min. (a); LC/MS (M+H)⁺ = 434,11⁺.

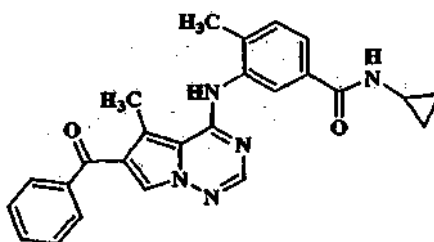
20

Ejemplos 32-38

25 Los compuestos que tienen la fórmula (Ig), mencionada anteriormente, en la que B tiene los valores que se enumeran en la Tabla que se proporciona a continuación, se prepararon siguiendo los mismos procedimientos que se han descrito para el Ejemplo 31, usando etilamina en lugar de propilamina para preparar el compuesto de partida y en la Etapa B, un aminoheteroarilo apropiado en lugar de aminoisoxazol.

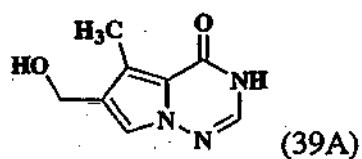
Nº de Ej.	B	(M+H) ⁺	t. de Ret. por HPLC (min)
32		436,36	2,65 ^a
33		492,62	3,66 ^a

34		450,19	3,01 ^a
35		420,14	2,52 ^b
36		437,13	2,65 ^b
37		420,25	2,23 ^b
38		419,22	2,32 ^b

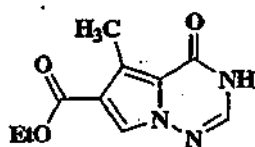
Ejemplo 39

5

Etapa A:

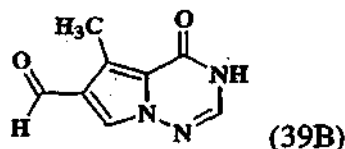


10 A una solución de LAH (13,7 g, 362 mmol) en THF (800 ml) se añadió el éster que tiene la fórmula



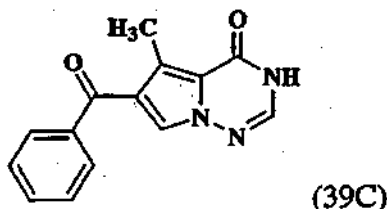
15 (8 g, 36,2 mmol) en varias porciones a ta. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min, a continuación se enfrió a ta, sin activo con cuidado vertiendo la en agua enfriada con hielo (1 l), y se agitó rápidamente durante 1 h. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para dar el compuesto 39A (5,60 g, 86 %).

Etapa B:



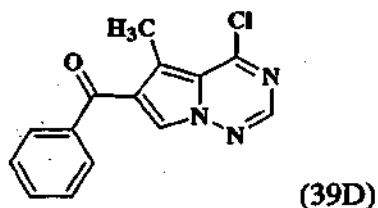
5 A una suspensión del compuesto 39A (1,0 g, 5,58 mmol) en acetona (80 ml) a 0 °C se añadió Reactivo de Jones (1,9 ml) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación sin activo cuidadosamente con 2-propanol. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (5 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (1 x 100 ml), agua (1 x 100 ml), y salmuera (1 x 100 ml), a continuación se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el
 10 compuesto 39B (647 mg, 65 %). t. de ret. por HPLC (min): 1,50, PM: 177,16, LCMS [M+H]⁺ = 178.

Etapa C:



15 A una solución del compuesto 39B (600 mg, 3,39 mmol) en THF (80 ml) a 0 °C se añadió bromuro de fenilmagnesio (3 M, 2,94 ml, 8,8 ml) gota a gota durante 5 min. Después de agitar durante 30 min a 0 °C, la reacción se calentó a ta durante 1 h y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos se
 20 secaron, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto intermedio de alcohol bencílico. El alcohol bencílico en bruto se disolvió en acetona (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió Reactivo de Jones (1 ml) gota a gota y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se inactivó cuidadosamente con 2-propanol. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml), y salmuera (1 x 50 ml) antes de
 25 secar sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto 39C (563 mg, 66 % en 2 etapas). t. de ret. por HPLC (min): 2,82, PM: 253,26, LCMS [M+H]⁺ = 254.

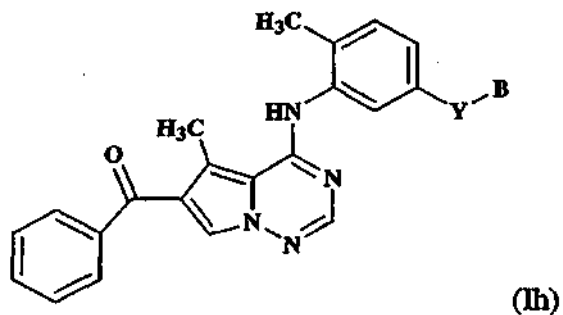
Etapa D:



30 Se puso la cetona 39C (152 mg, 0,6 mmol) en POCl₃ (5 ml) y se calentó a 100 °C durante 1,75 h. La reacción se enfrió a ta y el exceso de POCl₃ se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM anhidro (10 ml) y se añadió gota a gota a una solución agitada rápidamente de bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y DCM (50 ml) a 0 °C. La
 35 mezcla se agitó durante 1 h, a continuación la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml), y salmuera (1 x 50 ml), y a continuación se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el cloruro 39D (163 mg, 100 %).

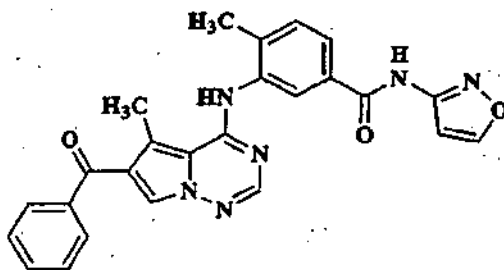
Etapa E:

40 A una solución del cloruro 39D (31,5 mg, 0,116 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 3-amino-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (compuesto 1A) (44 mg, 0,23 mmol) y la solución se calentó a 60 °C durante 3 h. Se añadió agua (5 ml) para precipitar el producto, que se recogió por filtración, se lavó con agua, y se permitió que seicara al aire para dar
 45 el Ejemplo 39. t. de ret. por HPLC (min): 3,34, PM: 425,49, LCMS [M+H]⁺ = 426.

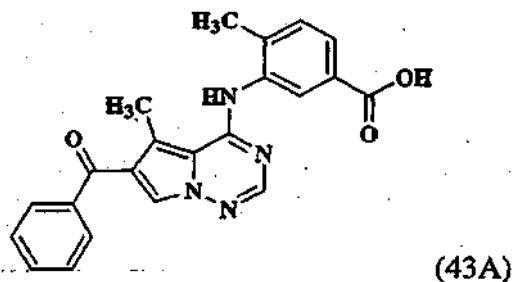
Ejemplos 40 - 42

- 5 Los compuestos que tienen la fórmula (Ib), en la que Y y B tienen los valores enumerados en la Tabla que se proporciona a continuación, se prepararon siguiendo el mismo procedimiento uno similar tal como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 39, usando la amina apropiada en la etapa E.

Nº de Ej.	Y	B	PM	tiempo de ret. por HPLC	MS (M+H) ⁺
40	-C(=O)NH-		564,62	3,87	565
41	-C(O)NH-	-CO ₂ CH ₃	443,47	3,25	444
42 (Referencia)	-NHC(=O)-		564,62	3,50	565

10 **Ejemplo 43**

Etapa A:

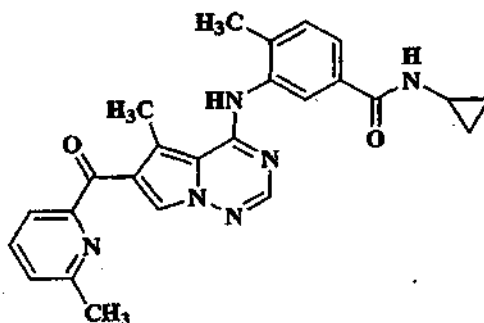


5 A una solución del compuesto 39D (60 mg, 0,221 mmol) en DMF (1 ml) se añadió ácido 3-amino-4-metil-benzoico (66,8 mg, 0,442 mmol) y la solución se calentó a 60 °C durante 3 h. Se añadió agua (5 ml) para precipitar el producto, que se recogió por filtración, se lavó con agua, y se permitió que se secase al aire para dar el compuesto 43A (75 mg, 88 %). t. de ret. por HPLC (min): 3,38, PM: 386,41, LCMS [M+H]⁺ = 387.

10 Etapa B:

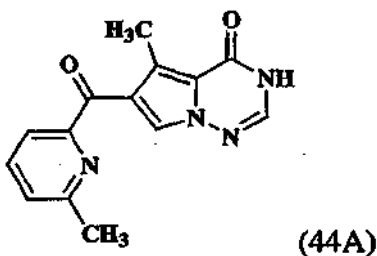
A una solución del ácido 43A (30 mg, 0,078 mmol) y HATU (44 mg, 0,117 mmol) y DIPEA (17 µl, 0,1 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió 3-amino-isoxazol. La reacción se agitó a ta durante 1 h, y se añadió agua (5 ml) para precipitar el producto, que se recogió por filtración, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 43. t. de ret. por HPLC (min): 3,39, PM: 452,48, LCMS [M+H]⁺ = 453.

Ejemplo 44



20

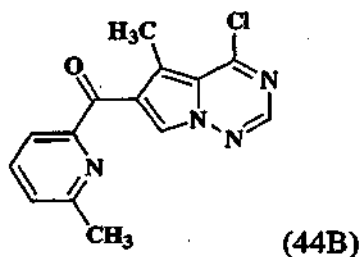
Etapa A:



25 A una solución del compuesto 39B (160 mg, 0,90 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió bromuro de 6-metil-2-piridil-magnesio (0,25 M, 14,4 ml, 3,6 mM) gota a gota durante 5 min. Después de agitar durante 30 min a 0 °C, la reacción se calentó a ta y se agitó durante 16 h. Se añadieron alícuotas adicionales de bromuro de 6-metil-2-piridilmagnesio para completar la conversión del material de partida y la reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos se secaron, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un material semisólido de color marrón rojizo. Este material se disolvió en acetona (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió Reactivo de Jones (0,4 ml) gota a gota y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se inactivó cuidadosamente con 2-propanol. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (1 x 20 ml), agua (1 x 20 ml), y salmuera (1 x 20 ml), a continuación se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto 44A (145 mg, 60 % en 2 etapas).

35

Etapa B:



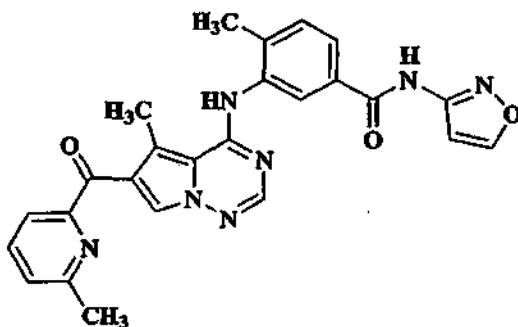
- 5 La cetona 44A (75 mg, 0,28 mmol) se puso en POCl_3 (4 ml) y se calentó a 100 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta y el exceso de POCl_3 se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM anhidro (10 ml) y se añadió gota a gota a una solución agitada rápidamente de bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y DCM (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h, a continuación la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml), y salmuera (1 x 50 ml), a continuación se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron para proporcionar el cloruro 44B (64 mg, 79 %).

Etapa C: Ejemplo 44

- 15 A una solución del compuesto 44B (53 mg, 0,18 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió el compuesto 1A (84 mg, 0,44 mmol) y la solución se calentó a 60 °C durante 2 h. Se añadió agua (5 ml) se añadió para precipitar el producto, que se recogió por filtración, se lavó con agua, y se permitió que seca al aire para proporcionar el Ejemplo 44 (34,2 mg, 41 %). t. de ret. por HPLC (min): 3,39, PM: 452,48, LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453$.

Ejemplo 45

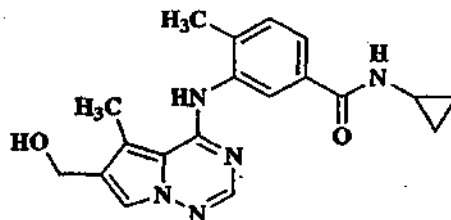
20



25 El Ejemplo 45 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 44, usando una benzamida diferente en la Etapa C. t. de ret. por HPLC (min): 3,22, PM: 467,49, LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468$.

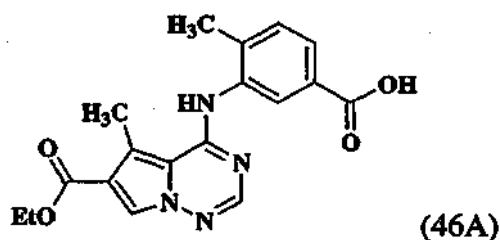
Ejemplo 46

30

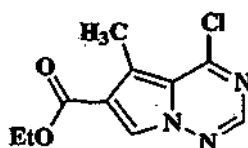


30

Etapa A:



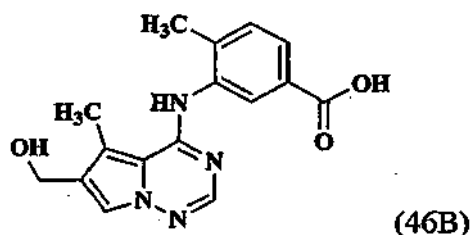
5 A una solución del cloruro que tiene la fórmula



10 (10 g, 41,8 mmol) en DMF (60 ml) se añadió ácido 3-amino-4-metil-benzoico (6,3 g, 41,8 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se vertió en agua (500 ml) y se agitó rápidamente durante 1 h. Los compuestos sólidos se filtraron, se lavaron con agua (500 ml), y se secaron al aire para dar el compuesto 46A (13,6 g, 92 %) en forma de un sólido de color rosa claro. MS $[M+H]^+$ = 355.

Etapa B:

15



20 A una solución del compuesto 46A (1 g, 2,8 mmol) en DCM (6 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió DIBAL-H (1 M, 8,5 ml, 8,5 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 2 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se calentó a ta durante 1,5 h, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado, a continuación se añadió HCl (1 N) para ajustar el pH a 4 y la solución se extrajo con EtOAc. Después de secar y concentrar las fases orgánicas, se obtuvo el compuesto 46B en forma de un sólido de color rosa (874 mg, 100 %). t. de ret. por HPLC (min): 1,74, PM: 312,33, y LCMS $[M+H]^+$ = 313.

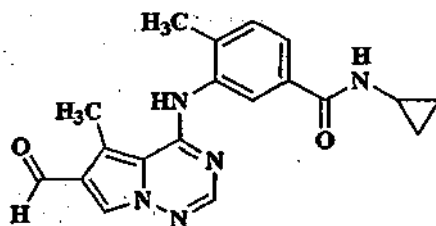
Etapa C: Ejemplo 46

25

A una solución del compuesto 46B (1,8 g, 5,9 mmol) en DMF (10 ml) se añadió BOP (2,9 g, 615 mmol), ciclopropilamina (2 ml, 29,8 mmol). La reacción se agitó durante una noche a ta, a continuación se vertió en agua (60 ml) para precipitar el producto. Los sólidos se recogieron por filtración y se purificaron por HPLC preparativa para dar Ejemplo 46 (1,5 g, 74 %). t. de ret. por HPLC (min): 1,64, PM: 351,41, LCMS $[M+H]^+$ = 352.

30

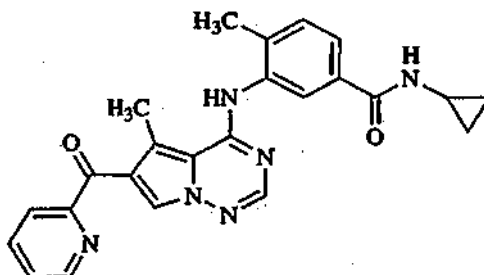
Ejemplo 47



35

A una solución del Ejemplo 46 (1,5 g, 4,3 mmol) en THF (30 ml) a ta se añadió MnO_2 (5,4 g, 64 mmol). Después de agitar durante 40 min, la reacción se completó. El producto se recogió por filtración y el precipitado se lavó con acetonitrilo. Después de secar y concentrar el filtrado, se obtuvo el Ejemplo 47 en forma de un aceite de color amarillo (1,5 g, cuantitativo). t. de ret. por HPLC (min): 2,52, PM: 349,40, LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 350$.

5

Ejemplo 48

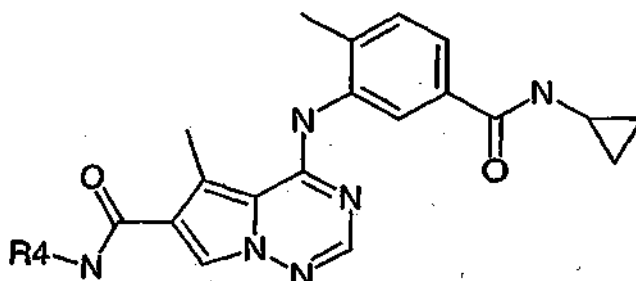
10 A una solución de 2-bromopiridina (54 μl , 0,57 mmol) y TMEDA (85 μl , 0,57 mmol) en THF (10 ml) a -78°C se añadió nBuLi (1,6 M, 356 μl , 0,57 mmol) gota a gota. A esta solución se añadió el Ejemplo 47 (50 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó durante 0,5 h a -78°C , a continuación se calentó a ta y se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos se secaron, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el alcohol intermedio en bruto. A una solución de del alcohol en bruto en DCM (5 ml) a ta se añadió clorocromato de piridinio (24,1 mg, 0,11 mmol). Después de agitar 1 h, la reacción se interrumpió con agua (2 ml). El producto deseado se extrajo con EtOAc y se secó. Después de la purificación por HPLC preparativa, se obtuvo el Ejemplo 48 en forma de un sólido de color amarillo (24,6 mg, 40 %). t. de ret. por HPLC (min): 2,95, PM: 426,48, LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427$.

15

Ejemplos 49-68

20


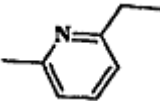
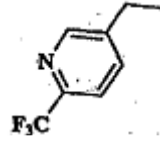
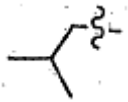
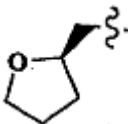
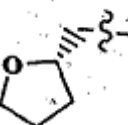
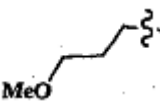
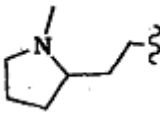
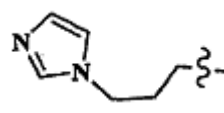
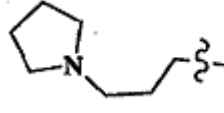
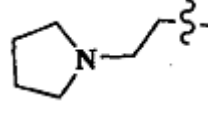


Los compuestos que tienen la estructura

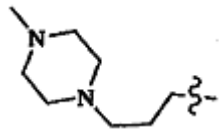
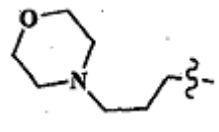
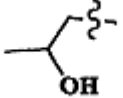


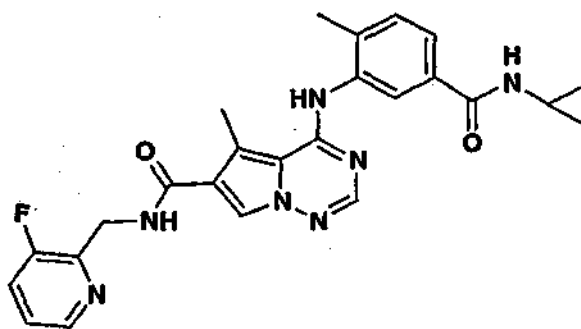
25 se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 3 usando la amina apropiada en lugar de n-butilamina.

Nº de Ej.	R ₄	(M + H) ⁺	t. de Ret. por HPLC (min)
49		419,3	2,60
50		457,3	2,13
51		457,2	2,22

ES 2 543 711 T3

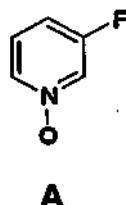
52		418,2	2,56
53	H	365,3	1,78
54		470,3	1,76
55		524,1	2,79
56		421,2	2,79
57		449,2	2,45
58		449,3	2,45
59		437,2	2,40
60		476,3	1,82
61		473,3	1,68
62		476,2	1,73
63		462,3	1,68
64		451,3	2,63
65		450,2	1,6

66		505,2	1,92
67		492,4	1,62
68		423,2	2,08

Ejemplo 69

5

Etapa 1. Compuesto Intermedio A:

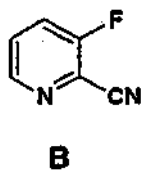


10

A una solución a ta de 3-fluoropiridina (5,0 g) en diclorometano (25 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (10 ml) se añadió metiltrioxorenio (25 mg) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. Se añadió óxido de manganeso (25 mg) y la solución se agitó a ta durante un periodo adicional de una hora. Se añadió cloruro sódico para saturar la parte acuosa y las fases se separaron. La parte acuosa se extrajo con diclorometano adicional (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo claro que solidificó después de un periodo de reposo para proporcionar el producto A en forma de un sólido de color amarillo claro (4,92 g, 84 %). Tiempo de Ret. por HPLC: 0,30 min.

15

Etapa 2. Compuesto Intermedio B:

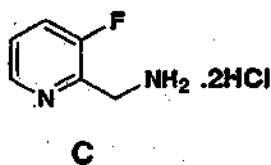


20

A una solución del compuesto intermedio A (2,85 g, 25,2 mmol) en diclorometano (25 ml) a ta se añadió cianuro de trimetilsililo (10,0 ml, 75,6 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. Después de enfriar a ta, una se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano

(3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color marrón claro (4,60 g) como el producto en bruto. Este material se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar un aceite de color castaño claro que solidificó después de un periodo de reposo para dar el producto B en forma de un sólido de color castaño claro (2,48 g, 84 %). Tiempo de Ret. por HPLC: 1,03 min.

Etapa 3. Compuesto Intermedio C:

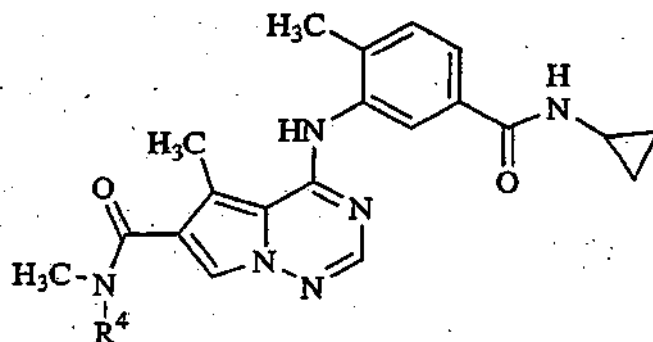


Al compuesto intermedio B (1,40 g) en etanol (50 ml) se añadieron sucesivamente paladio al 10 % sobre carbón vegetal (500 mg) y cloruro de hidrógeno concentrado (2,9 ml) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno (276 kPa) durante 20 h. La solución se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 1,80 g del producto C en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de Ret. por HPLC: 0,19 min.

Etapa 4. Compuesto del título:

Una mezcla del compuesto intermedio D (40 mg, 0,11 mmol), EDAC (25 mg, 0,13 mmol) y HOBt (16 mg, 0,12 mmol) en 0,3 ml de DMF anhidra se agitó a ta durante 2 h y a continuación se añadieron sucesivamente el clorhidrato de amina C (0,13 mmol) y base de Hunig (38 μ l, 0,22 mmol). Después de agitar durante una noche a ta, la mezcla de reacción en bruto se sometió a purificación por HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título.

Ejemplos 70 y 71

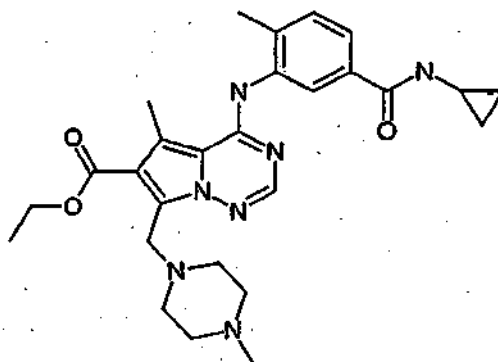


Los Ejemplos 70 y 71 se prepararon de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 23-24.

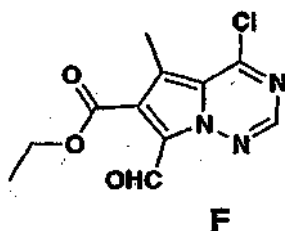
Ej.	R ₄	(M + H) ⁺	t. de Ret. por HPLC (min)
70		437,3	2,19
71		393,2	2,04

30

Ejemplo 72

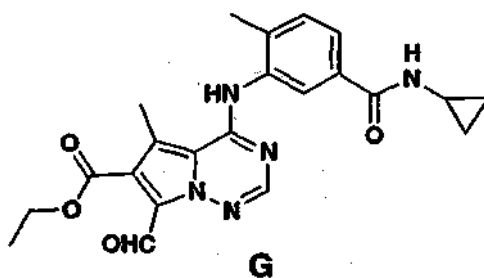


5 Etapa 1. Compuesto Intermedio F:



10 Al compuesto intermedio E (10,0 g, 45,2 mmol) en POCl_3 (30 ml) a ta en atmósfera de argón se añadió lentamente DMF anhidra (7,0 ml, 90,4 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 15 horas. Después de enfriar a ta, los contenidos se vertieron lentamente en una mezcla bien agitada de 1 l de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 200 ml de hielo picado. Después de permitir que la suspensión heterogénea se agitara a ta durante 2,5 h, el sólido resultante se recogió por filtración al vacío y el sólido se lavó con dos porciones de agua de 150 ml y a continuación se permitió que se secara parcialmente en el embudo. Por último, el sólido se lavó con dos porciones de diclorometano (100 ml cada una) y el filtrado orgánico resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el producto F en forma de un sólido de color amarillo (5,35 g, 47 %) que se usó directamente sin purificación adicional. Tiempo de Ret. por HPLC: 2,96 min.

20 Etapa 2. Compuesto Intermedio G:



25 El compuesto intermedio F (3,19 g, 11,9 mmol) y el correspondiente clorhidrato de anilina (3,52 g, 15,5 mmol) en 40 ml de DMF anhidra se agitaron a ta durante una noche y a continuación se diluyeron con 200 ml de agua y 30 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después de agitar a ta durante 1 h, el sólido resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar el producto G en forma de un sólido de color naranja (4,2 g, 84 %) que se usó directamente sin purificación adicional. Tiempo de Ret. por HPLC: 2,97 min. $\text{MH}^+ = 422,1$ (m/z).

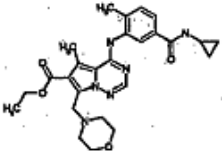
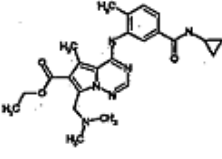
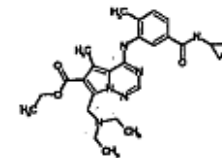
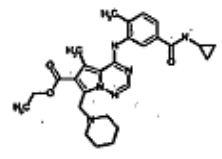
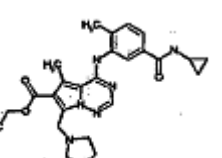
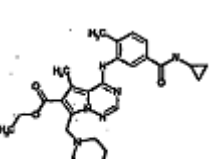
30 Etapa 3. Compuesto del Título:

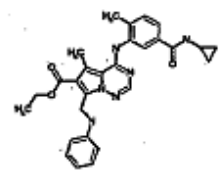
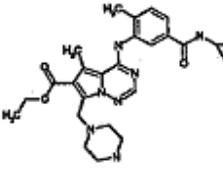
35 Al compuesto intermedio G (0,8 g, 1,90 mmol) en THF anhidro (10 ml) a ta en atmósfera de argón se añadieron sucesivamente 1-metilpiperazina (0,24 g, 2,47 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,21 g, 5,70 mmol) seguido de agitación a ta durante 3 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de metanol seguido de agitación durante un periodo adicional de una hora a ta y a continuación se concentró y se repartió entre 50 ml de una

solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 200 ml de acetato de etilo. Las fases se separaron y la parte acuosa se saturó con cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo adicional (4 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,02 g, rendimiento de un 89 %). Tiempo de Ret. por HPLC: 2,25 min. MH^+ (m/z) 506,2.

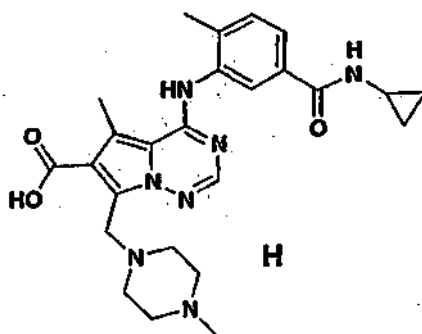
Ejemplos 73-80

Los siguientes compuestos se prepararon de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 72.

Ejemplo	Estructura	tiempo de retención	MH^+
73		2,23	493,2
74		2,26	451,2
75		2,40	479,2
76		2,38	491,2
77		2,32	477,3
78		2,26	507,3

79		3,29	499,3
80		2,13	492,2

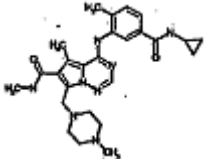
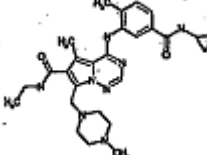
Etapa 1. Compuesto Intermedio H:



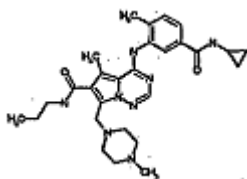
5 Al compuesto 4 (0,80 g, 1,67 mmol) en metanol (10 ml) a ta se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 6 N (1,8 ml, 10,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 h. Después de enfriar a ta, el metanol se retiró al vacío y la mezcla se llevó a pH 6 con HCl 1 N y se liofilizó para dar 1,02 g del producto en bruto H en forma de un sólido de color amarillo pálido que contenía el cloruro sódico residual. Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción. Tiempo de Ret. por HPLC: 1,65 min. MH⁺ (m/z) 478,14.

10 Etapa 2, Compuestos del Título:

15 El Compuesto Intermedio H (40 mg, 0,083 mmol), EDAC (25 mg, 0,13 mmol) y HOBt (16 mg, 0,12 mmol) se agitaron a ta durante 2 h y a continuación se añadieron sucesivamente la amina RNH₂ correspondiente (0,13 mmol) y base de Hunig (38 µl, 0,22 mmol) seguido de agitación durante una noche a ta. La mezcla resultante se sometió a HPLC preparativa en fase inversa para obtener los compuestos del título.

Ej.	Estructura	tiempo de retención	MH ⁺
81		1,43	491,2
82		1,61	505,2

83 1,82 519,2

**Ejemplos 84-86**

5 Los Ejemplos 84-86 se prepararon a partir del compuesto intermedio H como sigue a continuación:

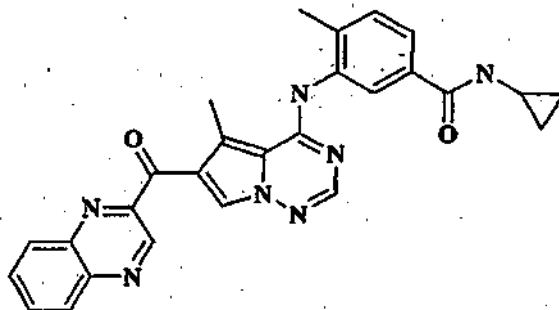
El Compuesto Intermedio H (40 mg, 0,083 mmol), EDAC (25 mg, 0,13 mmol) y HOBt (16 mg, 0,12 mmol) se agitaron a ta durante 2 h y a continuación se añadieron sucesivamente el alcohol ROH correspondiente (1 ml) y base de Hunig (32 μ l, 0,22 mmol) seguido de agitación durante una noche a ta. La mezcla resultante se sometió a HPLC preparativa en fase inversa para obtener los compuestos del título.

10

Ej.	Estructura	tiempo de retención	MH ⁺
84		2,00	492,3
85		2,54	520,6
86		2,45	520,3

Ejemplo 87

15

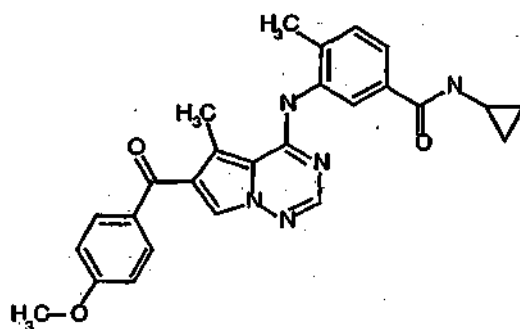


20

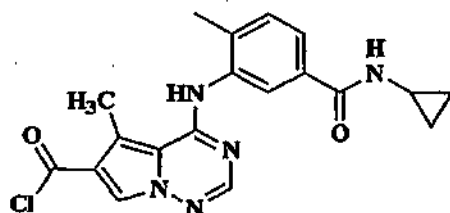
A una solución de aldehído [Ejemplo 47] (0,040 g, 0,114 mmol) en DMF (1 ml) a ta se añadió 2-cloroquinoxalina (0,0188 g, 0,114 mmol), hidruro sódico (0,0054 mg, 0,138 mmol), yoduro de N,N'-dimetilimidizolio (0,084 mg, 0,038 mmol) y ácido p-toluenosulfínico, sal sódica (0,008 mg, 0,044 mmol). Después de agitar durante una noche a ta, la solución se calentó a 80 °C y se añadieron porciones adicionales de yoduro de N,N'-dimetilimidizolio e hidruro sódico. Después de 1 h, la reacción se enfrió a ta y se añadió agua. El precipitado resultante se recogió y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (0,003 g.). t. de ret. por HPLC (min): 3,61, PM: 477,5, LCMS [M+H]⁺ = 478.

25

Ejemplo 88



5 Etapa A:



(88A)

10 Al Ejemplo 2 (500 mg) se añadió cloruro de tionilo (6 ml) a ta. Después de agitar durante 30 min a ta, el cloruro de tionilo se evaporó a presión reducida proporcionando 88A en forma de un sólido de color blanco (Sal de HCl, 580 mg).

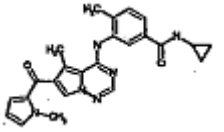
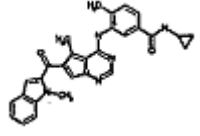
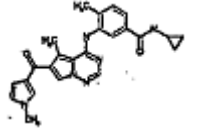
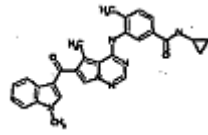
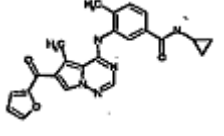
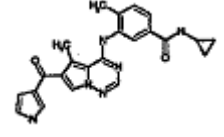
Etapa B:

15 A una solución de cloruro de ácido 88A (0,020 g, 0,048 mmol) y anisol (0,026 ml, 0,238 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) a 0 °C se añadió tricloruro de aluminio (0,0095 g, 0,071 mmol). Después de 2 h a 0 °C, la solución se calentó a ta y se añadió tricloruro de aluminio adicional (0,140 g). Después de agitar a ta durante una noche, la reacción se interrumpió con agua (0,2 ml) y el disolvente se evaporó. El residuo se recristalizó en una cantidad mínima de metanol/agua y se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (0,0065 g.). t. de ret. por HPLC
20 (min): 3,29, PM: 455,5, LCMS $[M+H]^+$ = 456.

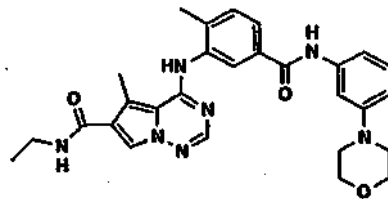
Ejemplos 89-96

25 Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 88.

Ej.	Estructura	PM	t de ret. por HPLC (min)	MS (MH ⁺)
89		464,5	3,00	465
90		414,5	2,84	415

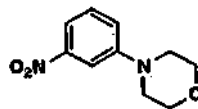
91		428,5	3,08	429
92		478,6	3,19	478
93		428,5	2,68	429
94		478,6	2,89	478
95		415,5	2,94	416
96		414,5	2,49	415

Ejemplo 97



5

Etapas A:



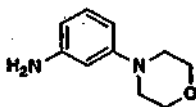
(97A)

10

Una mezcla de 3-fluoronitrobenzoceno (10,0 g, 71 mmol), morfolina (27 ml), y DMSO (118 ml) se agitó a 110 °C durante 36 h a continuación se enfrió a ta y se vertió en 800 ml de agua. La mezcla resultante se agitó durante 20 min y el sólido se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar 13,6 g (92 %) de 97A en forma de un sólido de color amarillo brillante). LCMS (M+H⁺) = 209,1. Tiempo de ret. por HPLC: 1,48 min.

15

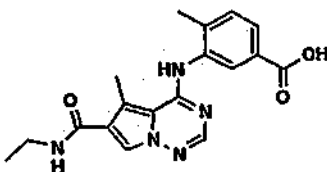
Etapa B:



(97B)

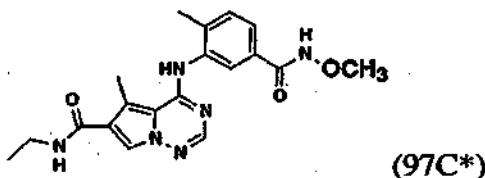
- 5 A una suspensión de 97A (13,6 g, 65 mmol) en metanol (225 ml) a la que se añadieron sucesivamente formiato amónico (20,5 g, 326 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón vegetal (2,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de celite y el filtrado transparente se concentró al vacío y el residuo resultante se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (150 ml). Las fases se separaron y la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 10,8 g (93 %) de 97B en forma de un sólido de color castaño. LCMS ($M+H^+$) = 179,2.

Etapa C:



(97C)

- 15 A una suspensión de 2,0 g (4,2 mmol) del compuesto



(97C*)

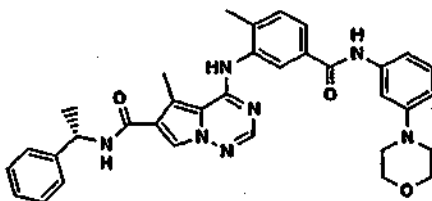
- 20 (sintetizado tal como se describe en el documento de patente WO 02/40486) en 12 ml de metanol anhidro se añadieron 18 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico anhidro en dioxano a temperatura ambiente. La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en 16 ml de una solución acuosa de hidróxido potásico 1,5 N y se calentó a 50 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 50 ml de agua y se añadió ácido clorhídrico acuoso al 10 % hasta que el pH era aproximadamente 3 o 4. El producto precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con 50 ml de agua y se secó al vacío para proporcionar 1,47 g (99 %) de 97C en forma de un sólido de color blanco. Una muestra analítica de 97C se preparó por recristalización en acetonitrilo acuoso al 10 %. RMN 1H (CD_3OD): δ 8,21 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,89-7,91 (m, 2H), 7,67 (s a, 1H), 7,44 (d, 1H), 3,40 (c, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,25 (s, 3H). LCMS ($M+H^+$) = 354,2. HPLC: 2,24 min.

Etapa D: Compuesto del Título

- 35 Una mezcla de 97C (40 mg, 0,11 mmol), HATU (65 mg, 0,17 mmol), diisopropilamina (20 μ l, 0,11 mmol) y 97B (39 mg, 0,22 mmol) en 0,3 ml de N-metilpirrolidiona se calentó a 80 °C durante 16 h y la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 41 mg (74 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro. RMN 1H (CD_3OD w/ TFA): δ 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,58 (t, 2H), 7,47 (d, 1H), 3,44 (c, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,26 (t, 3H). LCMS ($M+H^+$) = 497,5. Tiempo de ret. por HPLC: 3,30 min.

40

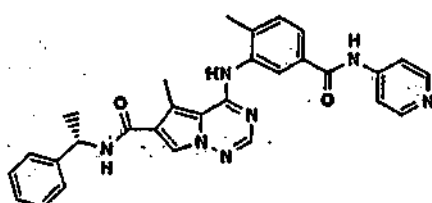
Ejemplo 98



- 5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito para la preparación del Ejemplo 97 sustituyendo 97C* en la Etapa C con el compuesto a modo de Ejemplo 70 en el documento de patente WO 02/40486. LCMS (M+H⁺) = 590,2. Tiempo de ret. por HPLC: 3,26 min.

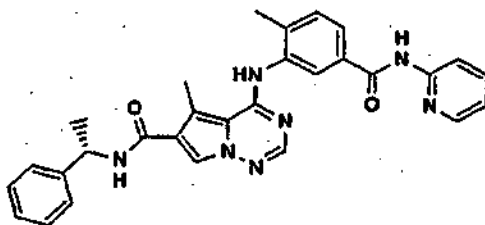
Ejemplo 99

10



- 15 El compuesto del título se preparó como se ha descrito para la preparación del Ejemplo 97 sustituyendo 97C* en la Etapa C con el compuesto a modo de Ejemplo 70 en el documento de patente WO 02/40486 y sustituyendo 97B con 4-aminopiridina en la Etapa D. LCMS (M+H⁺) = 506,4. Tiempo de ret. por HPLC: 2,95 min.

Ejemplo 100

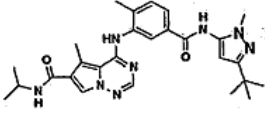
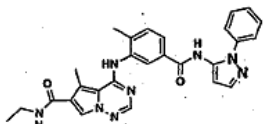


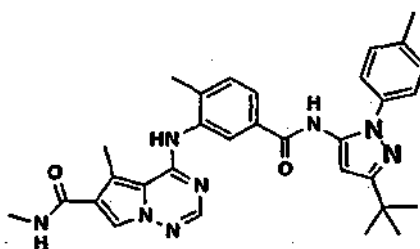
- 20 El compuesto del título se preparó como se ha descrito para la preparación del Ejemplo 97 sustituyendo 97C* en la Etapa C con el compuesto a modo de Ejemplo 70 en el documento de patente WO 02/40486 y sustituyendo 97B con 2-aminopiridina en la Etapa D. LCMS (M+H⁺) = 590,2. Tiempo de Ret. por HPLC: 3,01 min.

25 **Ejemplos 101-104**

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 100.

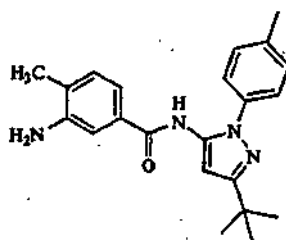
Nº de EJ	Estructura	(M + H) ⁺	t. de Ret. por HPLC (min)
101		489,5	3,54
102		446,3	2,94

103		503,3	3,64
104		496,1	3,19

Ejemplo 105

5

Etapa A:



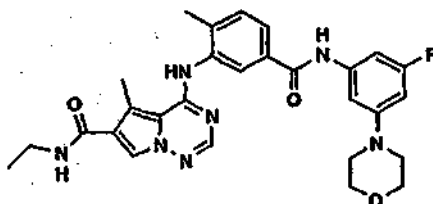
- 10 Se añadió DIPEA (0,38 ml, 2,2 mmol) a una solución de cloruro de 3-nitro-4-metil benzoilo (215 mg, 1,08 mmol) y clorhidrato de N-tolil-3-terc-butil-5-aminopirazol (287 mg, 1,08 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción se concentró hasta un aceite que se disolvió en EtOAc (50 ml) y lavo consecutivamente con NaHCO₃ ac, agua, HCl 1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite que se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 10 % y a
- 15 continuación al 30 %/hexano) para dar la nitro amida (420 mg, 99 %).

- Los sólidos mencionados anteriormente se disolvieron en EtOH (156 ml) y se añadió Pd al 5 %-C (húmedo, 10035 mg) y se evacuó y se volvió a cargar en un atmósfera de hidrógeno. La reacción se agitó durante 32 h, se filtró y se concentró hasta obtener un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional (403 mg, 99 %), LRMS 363,6 (M+H).
- 20

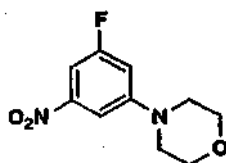
Etapa B: Compuesto del Título

- El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio obtenido en la Etapa A siguiendo el procedimiento que se ha descrito para los Ejemplos 1 y 2.
- 25

Ejemplo 106



5 Etapa A:

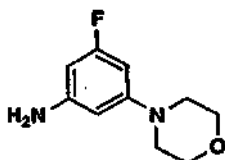


(106A)

10 Una mezcla de 3,5-difluoronitrobenzoceno (4,1 g, 26 mmol) y morfolina (11 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h a continuación se enfrió a ta durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se disolvió en cloruro de metileno (250 ml) y la solución se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1 N (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 4,0 g (69 %) de 106A en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (M+H⁺) = 227,2. Tiempo de ret. por HPLC: 2,85 min.

15

Etapa B:



(106B)

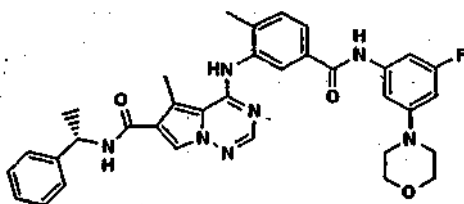
20 Una mezcla de 106A (4,0 g, 18 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón vegetal (0,4 g) en 150 ml de etanol se agitó en una atmósfera de hidrógeno a ta durante 16 h. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3,4 g (96 %) de 106B en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (M+H⁺) = 197,1. Tiempo de ret. por HPLC: 0,92 min.

25 Etapa C: Compuesto del Título

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para la preparación del Ejemplo 97 sustituyendo 97B con 106B en la Etapa D. LCMS (M+H⁺) = 532,0. Tiempo de ret. por HPLC: 3,04 min.

30

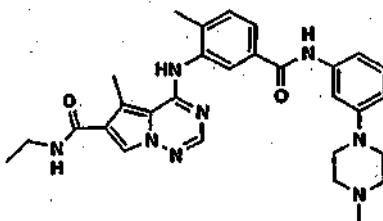
Ejemplo 107



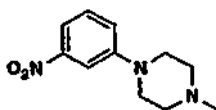
5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito para la preparación del Ejemplo 97 sustituyendo 97C* en la Etapa C con el compuesto a modo de Ejemplo 70 en el documento de patente WO 02/40486 y sustituyendo 97B con 106B en la Etapa D. LCMS (M+H) = 608,5. Tiempo de ret. por HPLC: 3,52 min.

Ejemplo 108

10



Etapa A:



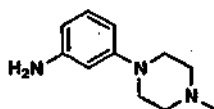
(108A)

15

Una mezcla de 3-fluoronitrobenceno (1,0 g, 7,1 mmol) y 1-metilpiperizina (5 ml) se calentó a 130 °C durante 3 días. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). La concentración de los extractos combinados proporcionó un aceite de color rojo oscuro que se disolvió en diclorometano (75 ml) y se lavó con HCl acuoso 1 N (3 x 25 ml). Los extractos acuosos ácidos combinados se neutralizaron a pH ~ 7 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido potásico 3 N y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 0,92 g (59 %) de 108A en forma de un aceite de color marrón oscuro. LCMS (M+H⁺) = 222,1. Tiempo de ret. por HPLC: 0,97 min.

25

Etapa B:



(108B)

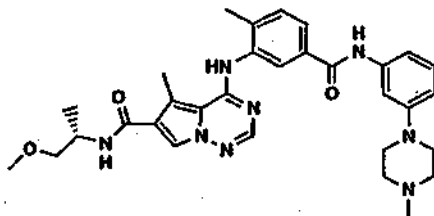
30 108B se preparó como se ha descrito para la preparación de 106B. LCMS (M+H⁺) = 192,3. Tiempo de ret. por HPLC: 0,17 min.

Etapa C: Compuesto del Título

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para la preparación del Ejemplo 97 sustituyendo 97B con 108B en la Etapa D. LCMS ($M+H^+$) = 527,3. Tiempo de ret. por HPLC: 2,14 min.

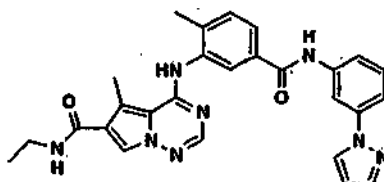
5

Ejemplo 109



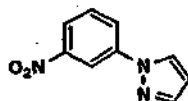
10 El compuesto del título se preparó como se ha descrito para la preparación del Ejemplo 97, LCMS ($M+H^+$) = 571,4. Tiempo de ret. por HPLC: 2,22 min.

Ejemplo 110



15

Etapa A:



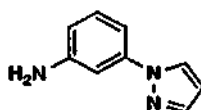
(110A)

20

Una mezcla de 3-fluoronitrobenzono (1,0 g, 7,1 mmol), pirazol (0,58 g, 8,5 mmol) y carbonato de cesio (2,8 g, 8,5 mmol) en 4 ml de N-metilpirrolidinona se calentó a 100 °C durante 17 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 1,7 g (71 %) de 110A en forma de un aceite de color rojo oscuro. LCMS ($M+H^+$) = 190,1. Tiempo de ret. por HPLC: 2,42 min.

25

Etapa B:



(110B)

30

Una mezcla de 110A (0,95 g, 5,0 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón vegetal (0,27 g) en 10 ml de acetato de etilo se agitó a ta en una atmósfera de hidrógeno durante 17 h. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de

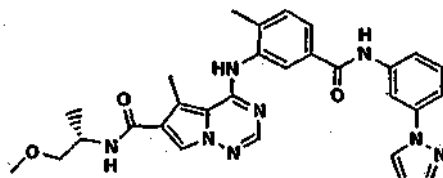
celite y el filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar 0,73 g (91 %) de 110B en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS ($M+H^+$) = 160,1. Tiempo de ret. por HPLC: 0,74 min.

Etapa: Compuesto del Título

5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito para la preparación del Ejemplo 97 sustituyendo 97B con 110B en la Etapa D. LCMS ($M+H^+$) = 495,3. Tiempo de ret. por HPLC: 2,91 min.

Ejemplo 111

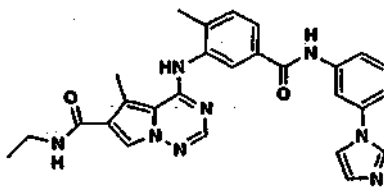
10



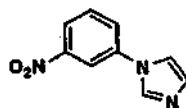
15 El compuesto del título se preparó como se ha descrito para la preparación del Ejemplo 97, LCMS ($M+H^+$) = 539,3. Tiempo de ret. por HPLC: 2,97 min.

15

Ejemplo 112



20 Etapa A:



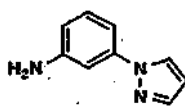
(112A)

25 Una mezcla de 3-bromonitrobenzoceno (1,0 g, 5,0 mmol), imidazol (0,51 g, 7,5 mmol), 1,10-fenantrolina (0,89 g, 5,0 mmol), dibencilidenacetona (0,06 g, 0,25 mmol), carbonato de cesio (1,8 g, 5,5 mmol) y triflato de cobre (II) aducto de benceno (0,12 g, 0,25 mmol) en 1 ml de xileno se calentó a 120 °C durante 36 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 50 ml) y HCl acuoso 1 N (2 x 75 ml). Las porciones acuosas ácidas combinadas se neutralizaron a pH ~ 7 mediante la adición de KOH acuoso 3 N y a continuación se extrajeron con diclorometano (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhid., se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 0,55 g (58 %) de 112A en forma de un semisólido de color rojo oscuro. LCMS ($M+H^+$) = 190,1. Tiempo de ret. por HPLC: 0,44 min.

30

Etapa B:

35



(112B)

Una mezcla de 112A (0,55 g, 2,9 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón vegetal (0,15 g) en 15 ml de metanol se agitó a ta en una atmósfera de hidrógeno durante 17 h. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de celite y el filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar 0,36 g (77 %) de 112B en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS ($M+H^+$) = 160,1. Tiempo de ret. por HPLC: 0,19 min.

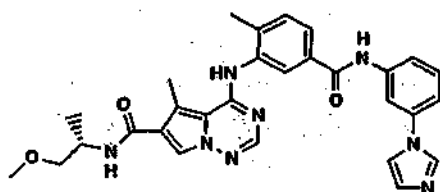
5

Etapa C: Compuesto del Título

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para la preparación del Ejemplo 97 sustituyendo 97B con 112B en la Etapa D. LCMS ($M+H^+$) = 495,2. Tiempo de ret. por HPLC: 2,12 min.

10

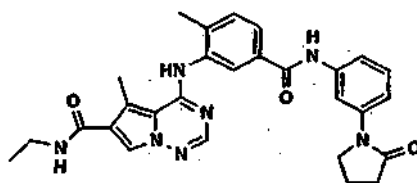
Ejemplo 113



15 El compuesto del título se preparó como se ha descrito para la preparación del Ejemplo 97.

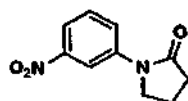
LCMS ($M+H^+$) = 539,3. Tiempo de ret. por HPLC: 2,32 min.

Ejemplo 114



20

Etapa A:



(114A)

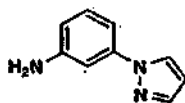
25

A una mezcla de 3 bromonitrobenceno (1,0 g, 5,0 mmol), 2-pirrolidinona (0,50 g, 5,9 mmol), carbonato potásico (1,37 g, 9,9 mmol) y trans-1,2-ciclohexanodiamina (0,06 ml, 0,50 mmol) se añadieron sucesivamente 2,5 ml de 1,4-dioxano anhidro e yoduro de cobre (I) (94 mg, 0,50 mmol) y los contenidos se calentaron a 110 °C durante 24 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (75 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 50 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhid., se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color marrón oscuro. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de acetato de etilo al 70 % en hexanos a acetato de etilo al 100 % proporcionó 0,68 g (68 %) de 114A en forma de un sólido de color amarillo pálido después de concentración al vacío. LCMS ($M+H^+$) = 208,1.

30

35 Tiempo de ret. por HPLC: 2,11 min.

Etapa B:



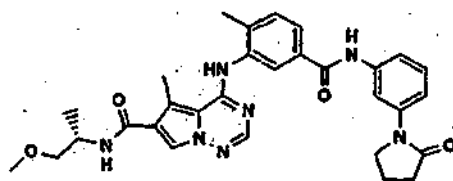
(114B)

- 5 Una mezcla de 114A (0,68 g, 3,3 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón vegetal (0,35 g) en 10 ml de metanol se agitó a ta en una atmósfera de hidrógeno durante 17 h. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de celite y el filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar 0,55 g (95 %) de 114B en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS ($M+H^+$) = 177,1. Tiempo de ret. por HPLC: 0,34 min.

10 Etapa C: Compuesto del Título

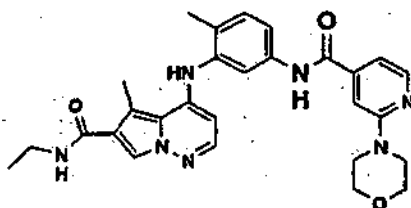
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para la preparación del Ejemplo 97 sustituyendo 97B con 114B en la Etapa D. LCMS ($M+H^+$) = 512,2. Tiempo de ret. por HPLC: 2,68 min.

15 Ejemplo 115



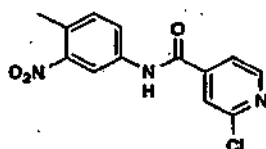
- 20 El compuesto del título se preparó como se ha descrito para la preparación del Ejemplo 97. LCMS ($M+H^+$) = 556,3. Tiempo de ret. por HPLC: 2,77 min.

Ejemplo 116 (Referencia)



25

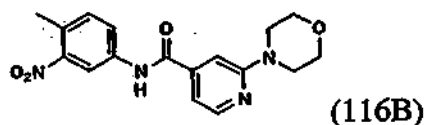
Etapa A:



(116A)

- 30 A una solución de 4-metil-3-nitroanilina (3,93 g, 25,8 mmol) en 200 ml de diclorometano a ta en atmósfera de argón se añadió cloruro de 2-cloropiridina-4-carbonilo (5,00 g, 28,4 mmol) seguido de trietilamina (8,0 ml, 56,7 mmol) mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con 20 ml de diclorometano y el sólido se recogió por filtración para producir 7,50 g (99,6 %) de 116A en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de Ret. por HPLC: 3,13 min. MH^+ (m/z) 292,3.

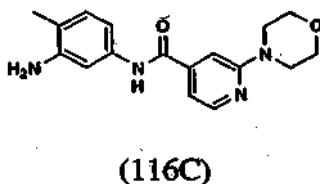
Etapa B:



- 5 A 116A (7,50 g) se añadieron 50 ml de morfolina y la mezcla se calentó a 100 °C en atmósfera de argón durante 20 h a continuación se enfrió a ta y se vertió lentamente en agua con hielo (600 ml) con agitación. Esta mezcla se agitó a ta durante 15 min y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 5,50 g (62,5 %) de 116B en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de Ret. por HPLC: 2,39 min. MH⁺ (m/z) 343,4.

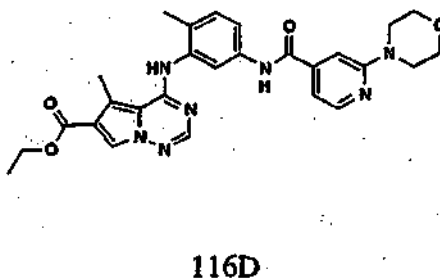
10

Etapa C:



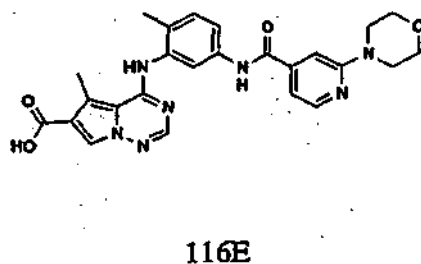
- 15 Al compuesto 116B (1,50 g) en etanol absoluto (100 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbón vegetal (200 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (207 kPa) durante 6 h. La solución se filtró a través de una capa de celite y el disolvente se retiró al vacío para dar 1,33 g de 116C en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de Ret. por HPLC: 0,94 min. MH⁺ (m/z) 313,3.

20 Etapa D:



- 25 El compuesto 116C (0,20 g, 0,58 mmol) y carboxilato de 4-cloro-5-metilpirrolotriazina-6-etilo (0,14 g, 0,58 mmol) en DMF anhidra se agitó a ta durante 20 h. La reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y bicarbonato sódico acuoso saturado y el sólido precipitado resultante se recogió y se lavó con agua para dar 0,30 g de 116D en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de Ret. por HPLC: 2,96 min. MH⁺ (m/z) 516,2.

30 Etapa E:

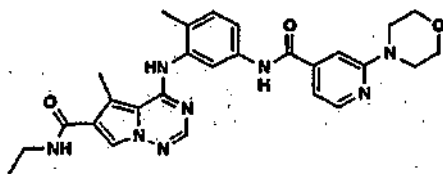


Se calentó 116D (0,30 g, 0,58 mmol) en 3 ml de hidróxido sódico 1 N y 2 ml de metanol a 60 °C durante 4 h. El metanol se retiró al vacío y la mezcla acuosa se acidificó con HCl acuoso 1 N a pH ~ 2, El sólido resultante se

recogió y se lavó con agua para dar 0,24 g de 116E en forma de un sólido de color amarillo pálido. Tiempo de Ret. por HPLC: 2,26 min. MH^+ (m/z) 488,2.

Etapa F:

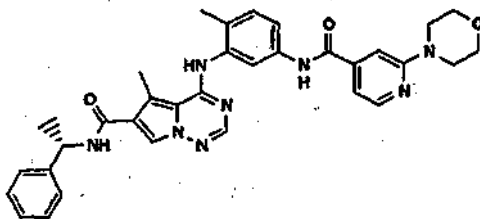
5



Compuesto del Título

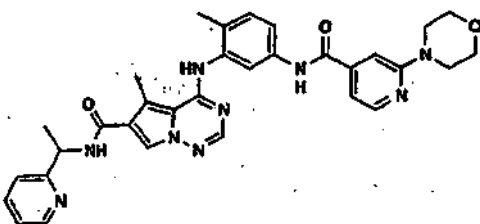
116E (40 mg, 0,082 mmol), EDAC (19 mg, 0,098 mmol), HOBt (13 mg, 0,098 mmol) y base de Hunig (43 μ l, 0,25 mmol) se agitaron a ta durante 0,5 h y se añadió clorhidrato de etilamina (13 mg, 0,16 mmol) seguido de agitación durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar 28 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de Ret. por HPLC: 2,12 min. MH^+ (m/z) 515,1.

15 Ejemplo 117 (Referencia)



El compuesto del título se preparó a partir de 116E como se ha descrito en la etapa F para la preparación del Ejemplo 116. Tiempo de Ret. por HPLC: 2,82 min. MH^+ (m/z) 591,2.

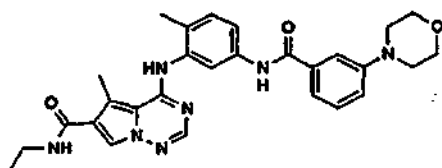
Ejemplo 118 (Referencia)



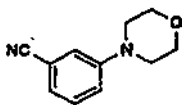
El compuesto del título se preparó a partir de 116E como se ha descrito en la etapa F para la preparación del Ejemplo 116. Tiempo de Ret. por HPLC: 1,82 min. MH^+ (m/z) 592,2.

Ejemplo 119 (Referencia)

30



Etapa A:

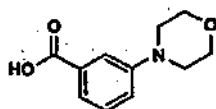


(119A)

- 5 Se calentó 3-fluorobenzonitrilo (10,0 g, 82,6 mmol) y morfolina (40 ml, 0,45mol) en DMSO (70 ml) a 100 °C durante 3 días. La mezcla se enfrió a ta y se vertió en 500 ml de agua fría. El sólido resultante se recogió por filtración para dar 9,52 g de 119A en forma de un sólido de color rosa. Tiempo de Ret. por HPLC: 2,30 min. MH^+ (m/z) 189,2.

Etapa B:

10

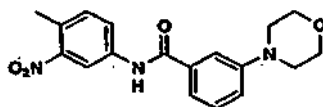


(119B)

- 15 Una mezcla de 119A (9,50 g) en ácido sulfúrico acuoso 6 N (80 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se llevó hasta un pH de 2 mediante la adición lenta de solución acuosa de hidróxido sódico (50 % en p/p). Después de agitar durante 15 min, el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y a continuación se valoró con acetato de etilo (600 ml). El filtrado acuoso se extrajo con acetato de etilo adicional (450 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 9,50 g de 119B en forma de un sólido de color rosa claro. Tiempo de Ret. por HPLC: 1,94 min. MH^+ (m/z) 208,1.

20

Etapa C:



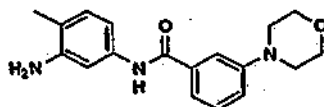
(119C)

- 25 A 119B (10,3 g, 50,0 mmol) en diclorometano anhidro (300 ml) a ta se añadió lentamente cloruro de oxalilo (5,2 ml, 60,0 mmol) seguido de 1 gota de DMF anhidra. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar un aceite que se disolvió en diclorometano anhidro (200 ml). A esta solución se añadió 4-metil-3-nitroanilina (50 mmol) seguido de una adición lenta de trietilamina (20 ml, 140 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La reacción se diluyó con diclorometano (400 ml) y se lavó con agua (150 ml x 2), bicarbonato sódico acuoso saturado (150 ml x 2), después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtro y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto que se recristalizó en acetato de etilo para dar 9,57 g (56 %) de 119C en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de Ret. por HPLC: 3,07 min. MH^+ (m/z) 342,1.

30

Etapa D:

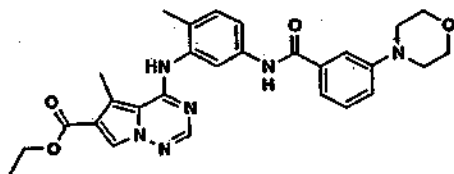
35



(119D)

El compuesto 119D se preparó como se ha descrito para el compuesto 116C.

Etapas E:

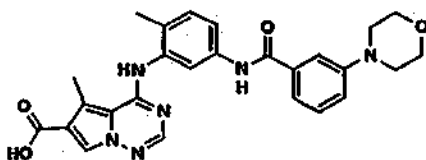


(119E)

5

119E se preparó a partir de carboxilato de 4-cloro-5-metilpirrolo[2,3-b]piridina-6-etilo como se ha descrito para 116D sustituyendo el compuesto 119D por el compuesto 116C. Tiempo de Ret. por HPLC: 3,39 min. MH^+ (m/z) 515,1.

10 Etapa F:



(119F)

15 119F se preparó a partir de 119E como se ha descrito para 116E. Tiempo de Ret. por HPLC: 2,78 min. MH^+ (m/z) 487,2.

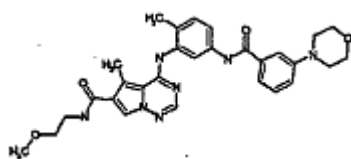
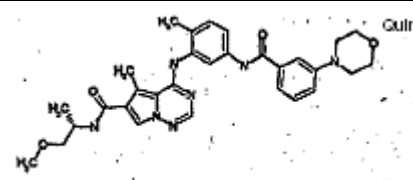
Etapas G: Compuesto del Título

20 El compuesto del título se preparó a partir de 119F como se ha descrito en la Etapa F para la preparación del Ejemplo 116. Tiempo de Ret. por HPLC: 2,68 min. MH^+ (m/z) 514,1.

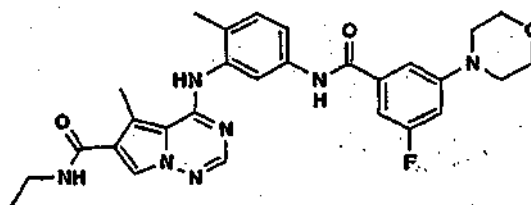
Ejemplos 120-123 (Referencia)

25 Los Ejemplos 120-123 se prepararon como se ha descrito para el Ejemplo 119.

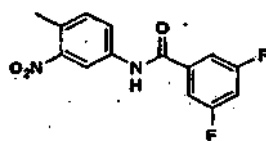
Nº de Ej.	Estructura	Tiempo de retención por HPLC (min)	(M + H) ⁺
120		3,21	589,7
121		2,32	591,4

122		2,59	544,3
123		2,71	558,1

Ejemplo 124 (Referencia)



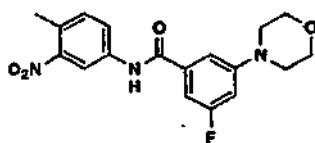
5 Etapa A:



(124A)

10 El Compuesto 124A se preparó a partir de 4-metil-3-nitroanilina usando el mismo procedimiento usado para el compuesto 116A sustituyendo el cloruro de 3,5-difluorobenzoilo por cloruro de 2-cloropiridina-4-carbonilo.

Etapa B:

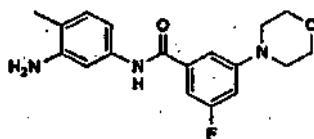


(124B)

15 El Compuesto 124A (12,2 g) en 80 ml de morfolina se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante 3 días. La mezcla resultante se enfrió a ta y se vertió en agua con hielo (1000 ml) con agitación. La mezcla se agitó a ta durante 15 min y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 14,6 g de 124B en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de Ret. por HPLC: 3,35 min. MH⁺ (m/z) 360,1.

20

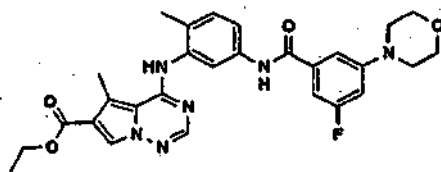
Etapa C:



(124C)

5 El Compuesto 124C se preparó a partir de hidrogenación usando catalizador de Pd/C e hidrógeno.

Etapa D:

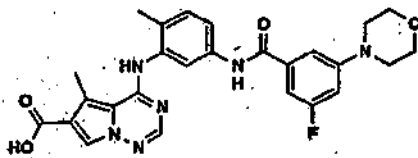


(124D)

10 124D se preparó a partir de carboxilato de 4-cloro-5-metilpirrolotriazina-6-etilo como se ha descrito para 116D sustituyendo el compuesto 124C por el compuesto 116C. Tiempo de Ret. por HPLC: 3,59 min. MH^+ (m/z) 533,3.

Etapa E:

15



(124E)

124E se preparó a partir de 124D como se ha descrito para 116E. Tiempo de Ret. por HPLC: 3,06 min. MH^+ (m/z) 505,0.

20

Etapa F: Compuesto del Título

El compuesto del título se preparó a partir de 124E como se ha descrito en la Etapa F para la preparación del Ejemplo 116. Tiempo de Ret. por HPLC: 2,93 min. MH^+ (m/z) 532,1.

25

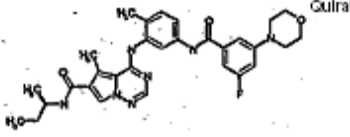
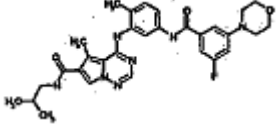
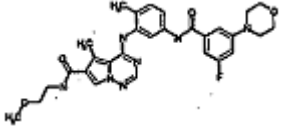
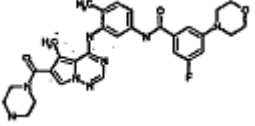
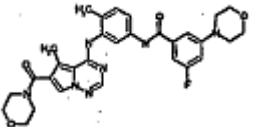
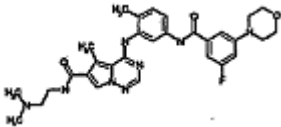
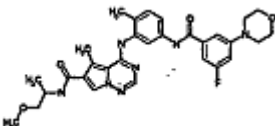
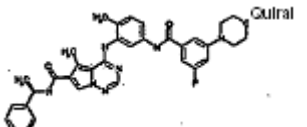
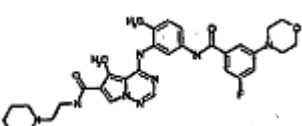
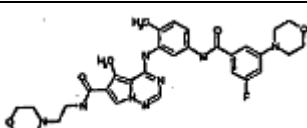
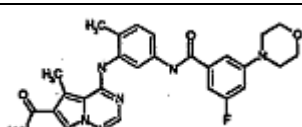
Ejemplos 125-147 (Referencia)

Los Ejemplos 125-147 se prepararon como se ha descrito para el Ejemplo 124.

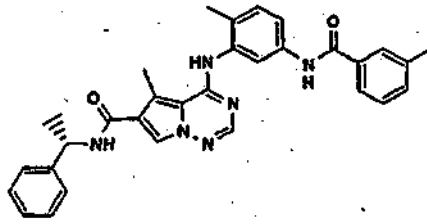
Nº de Ej.	Estructura	Tiempo de retención por HPLC (min)	(M + H) ⁺
125		2,94	544,3

126		2,64	548,3
127		2,68	504,2
128		3,43	608,4
129		2,99	576,2
130		2,57	609,4
131		2,77	518,3
132		2,78	532,4
133		2,96	544,3
134		3,10	546,3
135		3,06	546,3
136		2,64	548,3

ES 2 543 711 T3

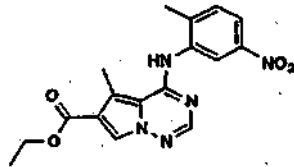
137		3,22	560,3
138		3,28	560,4
139		2,87	562,4
140		2,86	562,0
141		2,78	574,4
142		2,34	575,4
143		2,97	576,3
144		3,40	608,4
145		2,47	615,4
146		2,36	617,3
147		2,68	504,2

Ejemplo 148 (Referencia)



Etapa A:

5

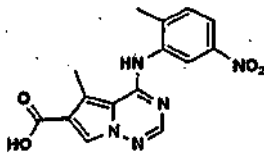


(148A)

148A se preparó a partir de carboxilato de 4-cloro-5-metilpirrolotriazina-6-etilo como se ha descrito para 116D sustituyendo 2-metil-5-nitroanilina por el compuesto H6C. Tiempo de Ret. por HPLC: 3,55 min. MH^+ (m/z) 356,3.

10

Etapa B:

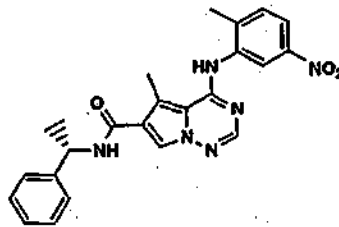


(148B)

148B se preparó a partir de 148A como se ha descrito para 116E: Tiempo de Ret. por HPLC: 2,89 min. MH^+ (m/z) 328,1.

15

Etapa C:

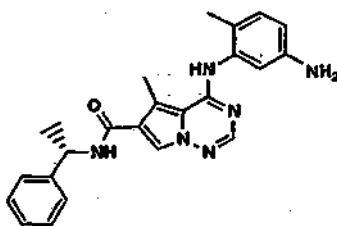


(148C)

20

El Compuesto 148C se preparó a partir de 148B como se ha descrito en la Etapa F para la preparación del Ejemplo 116 sustituyendo clorhidrato de etilamina con (S)- α -(-)-metilbencilamina. Tiempo de Ret. por HPLC: 3,32 min. MH^+ (m/z) 431,2.

Etapa D:



(148D)

5 El Compuesto 148D se preparó por hidrogenación usando catalizador de Pd/C e hidrógeno.

Tiempo de Ret. por HPLC: 2,37 min. PM (m/z) 401,3.

Etapa E: Compuesto del Título

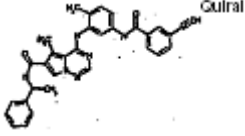
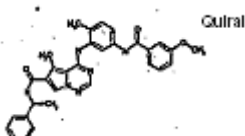
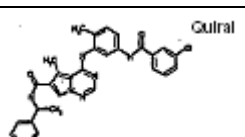
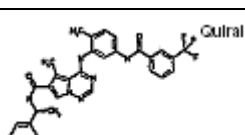
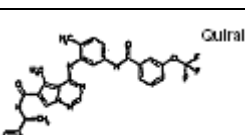
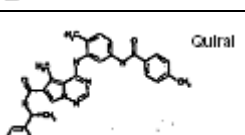
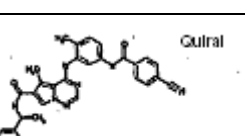
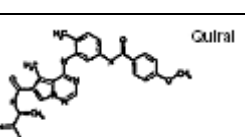
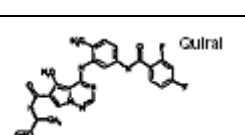
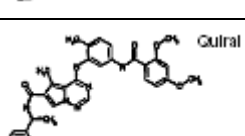
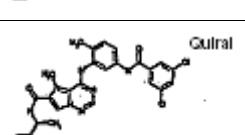
10 A una solución a ta de 148D (30 mg, 0,075 mmol) en DMF anhidra (0,3 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (0,14 mmol) y cloruro de 2-metil benzoílo (0,11 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se sometió a purificación por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar el compuesto del título. Tiempo de Ret. por HPLC: 3,37 min. MH⁺ (m/z) 519,2.

15 **Ejemplos 149-206 (Referencia)**

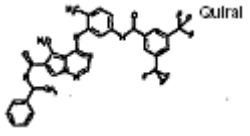
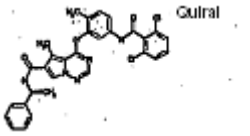
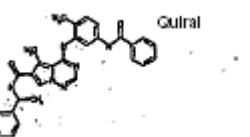
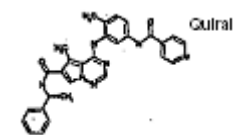
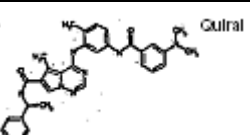
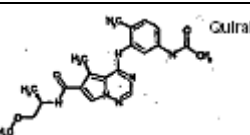
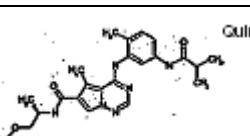
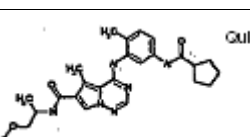
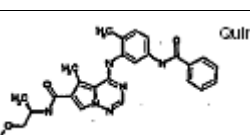
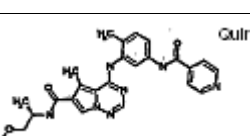
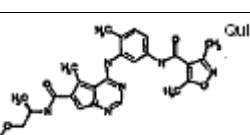
20 Los siguientes compuestos se prepararon como se ha descrito para la preparación del Ejemplo 148 sustituyendo (S)-(α)-(-)-metilbencilamina en la Etapa C con la amina apropiada y sustituyendo el cloruro de 2-metil benzoílo en la Etapa E con el cloruro de ácido apropiado.

Nº de Ej.	Estructura	Tiempo de retención por HPLC (min)	(M + H) ⁺
149		2,67	498,4
150		3,20	541,4
151		2,33	426,3
152		2,26	500,4
153		3,37	523,3

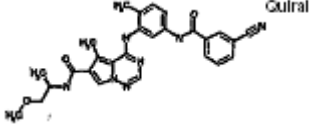
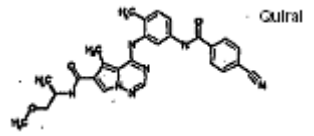
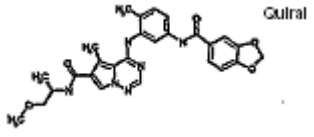
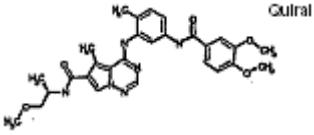
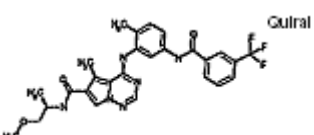
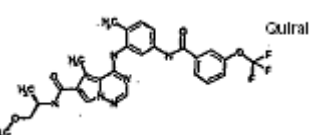
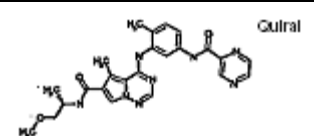
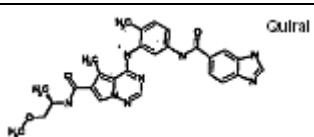
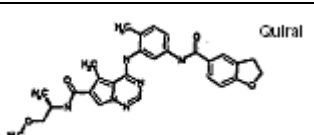
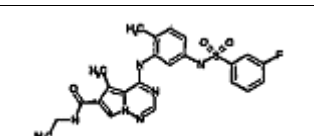
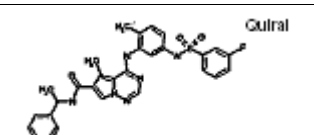
ES 2 543 711 T3

154		3,20	530,2
155		3,29	535,3
156		3,51	539,2
157		3,57	573,2 3,57
158		3,63	589,2
159		336	519,3
160		3,24	530,1
161		3,20	535,2
162		3,28	541,2
163		3,41	565,3
164		3,84	573,2

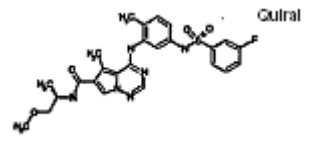
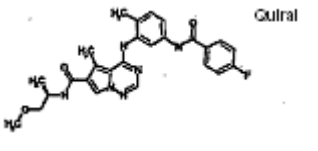
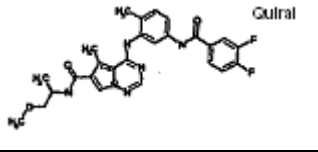
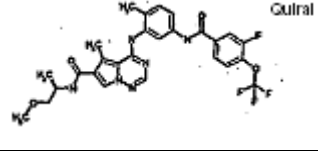
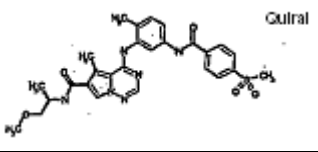
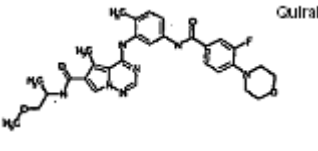
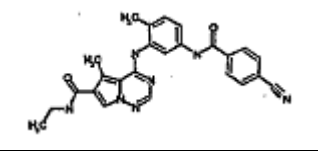
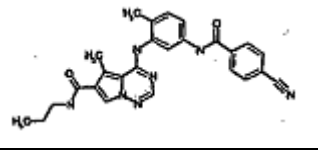
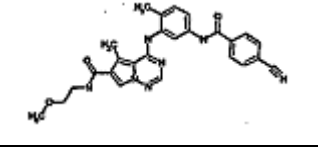
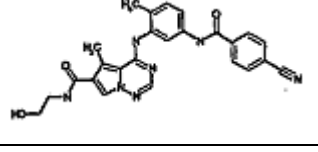
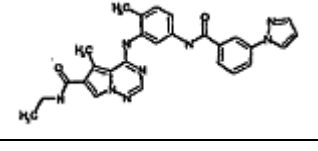
ES 2 543 711 T3

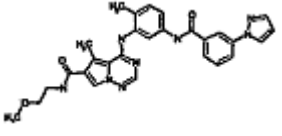
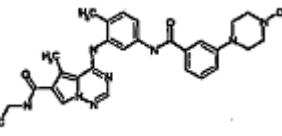
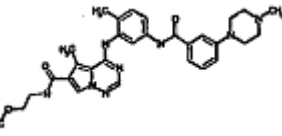
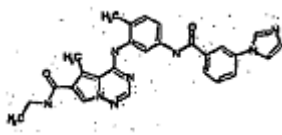
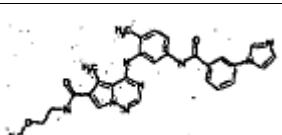
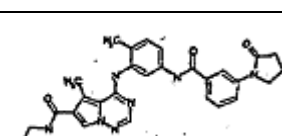
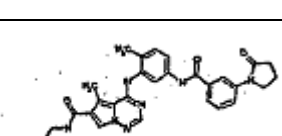
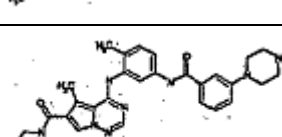
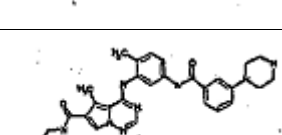
165		3,93	641,2
166		3,27	573,2
167		3,18	505,2
168		2,77	506,3
169		3,26	548,3
170		2,05	411,2
171		2,39	439,5
172		2,68	465,4
173		2,65	473,2
174		2,11	474,4
175		2,51	492,4

ES 2 543 711 T3

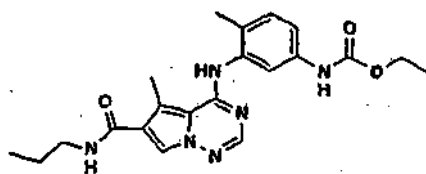
176	 Gultral	2,70	498,4
177	 Gultral	2,70	498,4
178	 Gultral	2,71	517,3
179	 Gultral	2,67	533,4
180	 Gultral	3,20	541,4
181	 Gultral	3,28	557,4
182	 Gultral	2,50	475,2
183	 Gultral	2,06	513,4
184	 Gultral	2,73	515,2
185	 Gultral	2,83	483,0
186	 Gultral	3,23	559,0

ES 2 543 711 T3

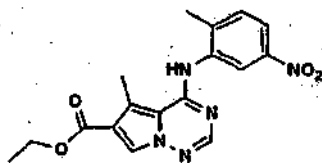
187	 Gulral	2,89	527,0
188	 Gulral	2,77	491,4
189	 Gulral	2,95	509,2
190	 Gulral	3,31	559,3
191	 Gulral	2,43	551,3
192	 Gulral	2,95	576,3
193	 Gulral	2,57	454,2
194	 Gulral	2,78	468,3
195	 Gulral	2,52	484,4
196	 Gulral	2,31	470,1
197	 Gulral	2,74	495,2

198		2,72	524,2
199		2,00	527,4
200		2,01	557,4
201		1,98	495,4
202		1,95	525,3
203		2,54	512,3
204		2,51	542,4
205		2,04	513,3
206		2,03	543,3

Ejemplo 207 (Referencia)

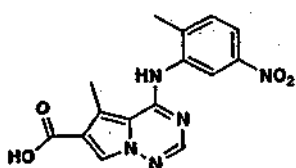


Etapa A



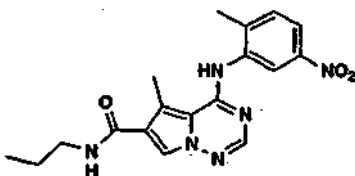
- 5 Una suspensión de cloropirrolotriazina (2,03 g, 8,47 mmol) y 3-nitro-5-metil anilina (1,41 g, 9,3 mmol) en DMF (25 ml) se agitó a ta durante 24 h. Se añadió agua (125 ml) durante 30 min y la solución se agitó durante 1 h tras lo que el pH se ajustó a neutro con NaHCO₃ acuoso saturado. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron para dar el compuesto A (2,589 g, rendimiento de un 85 %) en forma de un sólido de color castaño pálido.

10 Etapa B:



- 15 A una solución del Compuesto A (825 mg, 2,32 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (1 ml) se añadió NaOH 1 N (6 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró para retirar los disolventes orgánicos, y el pH se ajustó a neutro con HCl 1 N. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron para dar el compuesto B. LCMS (M+H⁺) = 328,1. HPLC (Condición A): 3,40 min.

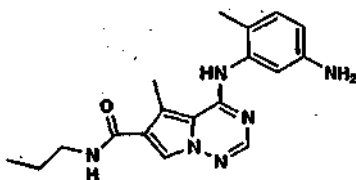
20 Etapa C:



- 25 Una solución del compuesto B (2,32 mmol), EDCI (489 mg, 2,55 mmol) y HOBt (345 mg, 2,55 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a ta durante 1 h, y a continuación se añadió tri-propil amina (0,38 ml, 6,4 mmol). La reacción se agitó durante 4 h y se añadió agua para precipitar el producto. Los sólidos se filtraron y se purificaron a través de cromatografía en columna sobre sílice (acetato de etilo al 33 %\hexanos) para dar el compuesto C (0,79 g, rendimiento de un 93 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 9,11 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,82 (m a, 1H), 3,34 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (M+H⁺) = 369,3. HPLC (Condición A): 3,42 min.

30

Etapa D:



- 35 Una solución del compuesto C (794 mg, 2,16 mmol) y Pd al 10 %/C (250 mg, húmedo) en MeOH (20 ml) se desgasificó y se volvió a cargar con hidrógeno tres veces y se agitó durante 2 h. La solución se filtró y se concentró para dar el compuesto D (691 mg, rendimiento de un 95 %). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,94 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H) 5,86 (m a, 1H), 3,43 (c, J = 6,6 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS (M+H⁺) = 339,2. HPLC (Condición A): 2,39 min.

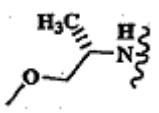
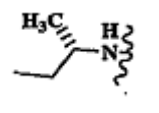
40

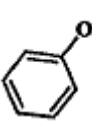
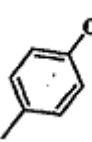
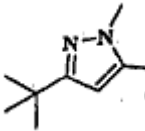
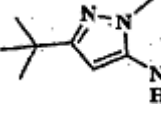
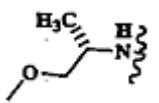
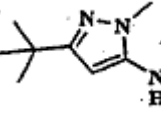
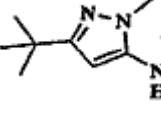
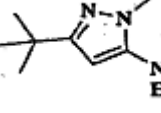
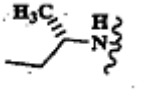
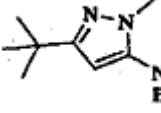
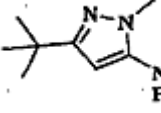
Etapa E: Compuesto del Título

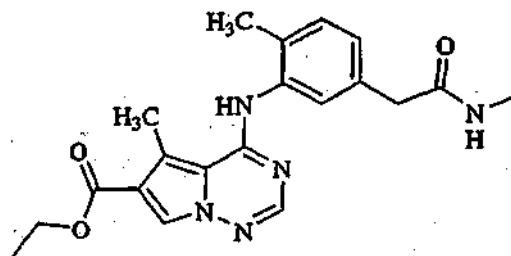
A una suspensión de 2,5 g (7,4 mmol) del compuesto D en 50 ml de CH_2Cl_2 se añadió 1,42 μl de DIPEA a ta. La mezcla de reacción se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$ y se añadió cloroformiato de etilo (0,77 ml). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se inactivó con MeOH. Los disolventes se retiraron y el producto precipitó con agua (40 ml). El producto se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua (2 x) a continuación se disolvió en MeOH caliente, se decoloró con carbón vegetal y se recrystalizó en EtOH para dar 2,10 g (70 %) del compuesto del título en forma de un producto puro.

Ejemplos 208-233

Los compuestos que tienen la fórmula que sigue a continuación, en la que W y B^a tienen los valores enumerados en la Tabla que se proporciona a continuación, se prepararon siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1, usando el cloruro de ácido, cloroformiato o isocianato apropiados.

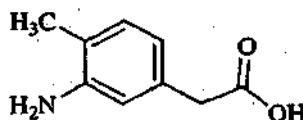
Nº de Ej.	W	B ^a	tiempo de ret. por HPLC (min.)	MS (M + H) ⁺
208	-NHCH ₂ CH ₃	-CH ₃	2,41	367,2
209	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	2,74	381,4
210	-NHCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2,85	381,2
211	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2,85	395,2
212	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₃	3,51	384,2
213	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	3,16	411,2
214		-OCH ₂ CH ₃	3,00	441,3
215		-OCH ₂ CH ₃	3,29	425,3
216	-NHCH ₂ CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	2,89	397,3
217	-NHCH(CH ₃) ₂	-OCH ₂ CH ₃	3,10	411,2
218	-NHCH ₂ CH ₂ OH	-OCH ₂ CH ₃	2,54	413,2
219	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	2,94	397,2
220	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	3,03	425,2
221	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	3,38	425,3
222	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ F	3,00	429,2

223	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃		3,38	459,2
224	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃		3,72	473,3
225	-NHCH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	2,39	381,2
226	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	2,83	411,2
227	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃		3,86	503,5
228	-OCH ₃		2,46	491,2
229			3,46	584,4
230	-NHCH ₂ CH ₃		3,38	504,3
231	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃		3,56	518,3
232			3,67	532,3
233	-NHCH(CH ₃) ₂		3,53	518,4

Ejemplo 234 (Referencia)

Etapa A:

5



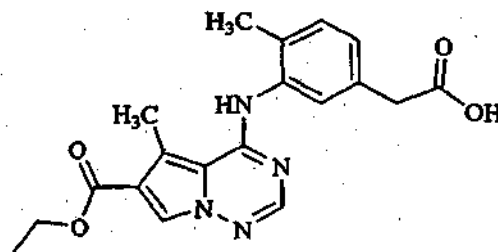
Se añadió H_2SO_4 (5,5 ml) al ácido p-tolil acético (0,6 g, 4,1 mmol) con refrigeración en un baño de hielo. Se añadió NaNO_3 (0,35 g, 4,1 mmol) lentamente y la mezcla se agitó a 0-5 °C durante 8 h. La solución se vertió cuidadosamente en el hielo y los sólidos se filtraron y se lavaron con agua para dar ácido 3-nitro p-tolilacético (0,59 g, 74 %).

10

El sólido en bruto (160 mg) se hidrogenó con atmósfera de H_2 en MeOH (15 ml) en presencia de Pd al 10 %-C a ta durante 2 h. La filtración proporcionó ácido 3-amino p-tolilacético en forma de un sólido de color amarillo (131 mg, 97 %).

15

Etapa B:



20

El ácido 3-amino p-tolilacético (131 mg, 0,8 mmol) y 1B (220 mg, 0,92 mmol) se agitaron durante 18 h en DMF (2 ml). Se añadió agua para precipitar el producto y el pH se ajustó a 6 con NaHCO_3 acuoso. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para proporcionar el éster mencionado anteriormente (62 %).

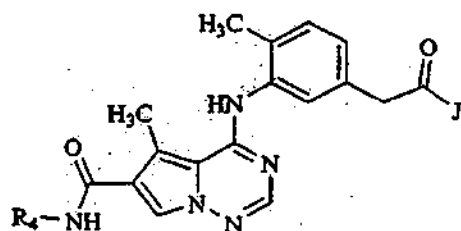
25

Etapa C: Compuesto del Título

Al ácido mencionado anteriormente (86 mg, 0,23 mmol) en DMF (2 ml) se añadió EDC (49 mg, 0,26 mmol) y HOBt (35 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h seguido de la adición de metilamina (0,25 ml, 2 M en THF). La reacción se agitó durante 18 h y a continuación se añadió agua (12 ml). Los sólidos se filtraron para obtener el compuesto del título (75 mg, 84 %). $(M + H)^+$: 395,2. Tiempo de retención por HPLC: 2,85 min.

30

Ejemplos 235 y 236 (Referencia)

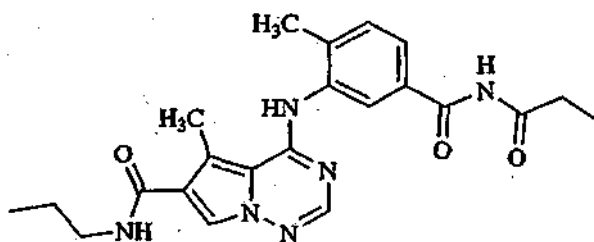


- 5 Los Ejemplos 235 y 236 se prepararon a partir del Ejemplo 234 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 y 3.

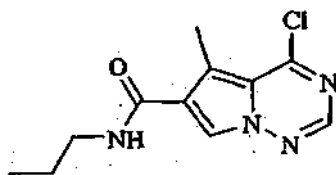
Nº de Ej.	R4	J	Tiempo de ret. por HPLC (min.)	MS (M + H) ⁺
235	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-NHCH ₃	395,1	2,67
236	-NHCH ₂ CH ₃	-NHCH ₃	381,2	2,39

Ejemplo 237

10



Etapa A:

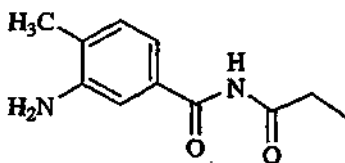


15

20 El compuesto 1B se hidrolizó con procedimientos convencionales de saponificación y se acopló con n-propilamina usando el método de EDC/HOBt para formar la C-6 n-propilamido oxipirrolotriazina. A una solución de este compuesto (1,65 g, 7 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió POCl₃ (0,8 ml, 8,45 mmol) y DIPEA (1 ml, 5,6 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 10 h. La reacción se enfrió y se vertió en NaHCO₃ acuoso enfriado con hielo. La solución se extrajo con EtOAc (3 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el cloruro en forma de un sólido de color amarillo (1,65 g, 93 %) que se usó sin purificación adicional.

Etapa B:

25



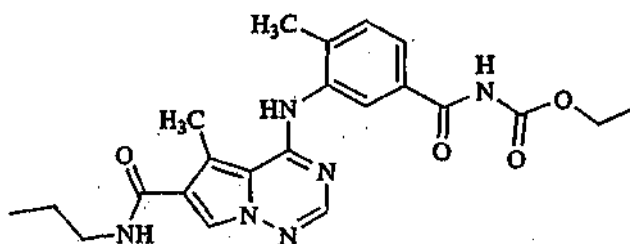
A una solución de 3-nitro-4-metil benzamida (402 mg, 2,2 mmol) en dicloroetano (15 ml) se añadió anhídrido propiónico (2,45 mmol) y DMAP (381 mg, 3,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C. Se añadieron

anhídrido propiónico (2,45 mmol) y DMAP (1,4 equiv.) adicionales y la temperatura de la reacción aumento hasta 85 °C durante 2 h. El recipiente de reacción se enfrió y se vertió en CH₂Cl₂ (50 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío hasta un aceite que se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 15 % y a continuación al 30 % /hexano) para dar la nitro imida (333 mg, 63 %).

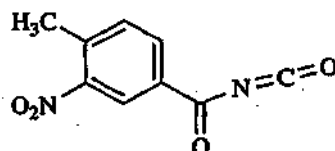
El compuesto mencionada anteriormente (152 mg, 0,6 mmol) se disolvió en EtOH (6 ml) y se añadió Pd al 5 %-C (húmedo, 35 mg) y se volvió en un atmósfera de hidrógeno. La reacción se agitó durante 2 h, se filtró y se concentró hasta un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional (132 mg, 99 %).

La anilina mencionada anteriormente (20 mg) y cloruro (20 mg) se combinaron en DMF (0,25 ml) y se agitaron durante 18 h. Se añadió agua (1 ml) a la solución gota a otra y se neutralizó con NaHCO₃ ac. diluido. Los sólidos se agitaron rápidamente durante 2 h y a continuación se filtraron y se lavaron con agua para dar 33,6 mg, rendimiento de un 98 %.

Ejemplo 238

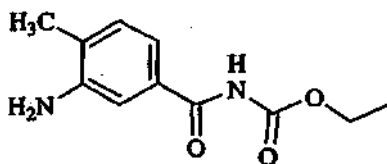


20 Etapa A:



25 Se suspendió 3-nitro-4-metil benzamida (0,2 g, 1,1 mmol) en dicloroetano (6 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (0,12 ml, 1,3 mmol) a 0 °C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h seguido de calentamiento a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió, se concentró para retirar los compuestos volátiles y se secó al vacío para dar el producto deseado que se usó sin purificación adicional.

30 Etapa B:



35 Al isocianato de acilo en bruto se añadió CH₂Cl₂ (5 ml) y EtOH seco (1 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. Los disolventes se retiraron al vacío y los sólidos se filtraron con EtOAc y se lavaron con éter para dar un sólido de color blanco (203 mg, 73 %). Los sólidos en bruto se disolvieron en MeOH (25 ml) y se hidrogenaron en atmósfera de hidrógeno en presencia de Pd al 5 %-C durante 2 h para dar un sólido de color blanco después de la filtración (174 mg, 97 %).

40 Etapa C: Compuesto del Título





Este sólido de la etapa anterior se acopló con el cloruro de pirrolotriazina en condiciones convencionales para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento de un 55 %.

Ejemplos 239-267

Los Ejemplos 239-267 se prepararon como se ha descrito en el Ejemplo 238 haciendo reaccionar el isocianato de acilo con una amina apropiada.

5

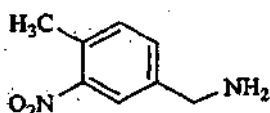
Nº de Ej.	W	J	Tiempo de ret. por HPLC (min.)	MS (M + H) ⁺
239	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	425,5	2,98
240	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	439,3	3,12
241	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	435,4	3,30
242	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃		487,6	3,53
243	-NHCH ₂ CH ₃	-OCH ₃	411,2	2,66
244	-NHCH ₂ CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	425,3	2,86
245	-NHCH ₂ CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	439,3	3,09
246	-NHCH ₂ CH ₃		473,5	3,32
247	-NHCH ₃	-OCH ₃	397,2	2,47
248	-NHCH ₃	-OCH ₂ CH ₃	411,2	2,67
249	-NHCH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	425,3	2,93
250	-NHCH ₃		459,2	3,11
251	-NHCH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	425,3	2,87
252	-NHCH(CH ₃) ₂	-OCH ₂ CH ₃	439,4	3,07
253	-NHCH(CH ₃) ₂	-OCH(CH ₃) ₂	453,4	3,27
254	-NHCH(CH ₃) ₂		487,4	3,42
255	-NHCH ₃	-NHCH ₃	396,0	2,68
256	-NHCH ₃		422,0	3,09

257	-NHCH ₂ CH ₃		436,3	3,26
258	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃		450,4	3,49
259	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-NHCH ₃	424,2	3,16
260	-OCH ₂ CH ₃	-CH ₃	396,3	3,63
261	-OCH ₂ CH ₃	-OCH ₃	412,2	3,56
262	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	409,2	2,99
263	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	437,3	3,31
264	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	423,2	3,16
265	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃		435,3	3,18
266	-NHCH ₂ CH ₃		421,3	2,92
267	-NHCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	409,3	2,95

Ejemplos 268-284 (Referencia)

Etapa A:

5



10

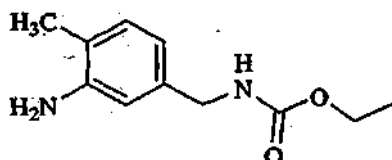
A una solución de cloruro de 4-metil-3-nitrobencilo (1,09 g, 5,87 mmol) en DMF (10 ml) se añadió ftalimida (0,86 g, 5,87 mmol), Bu₄NI (50 mg) y K₂CO₃ (0,97 g) y la mezcla de reacción se agitó rápidamente durante 4 h. Se añadió agua (40 ml) gota a gota y la suspensión se agitó durante 15 min. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua para dar la amina protegida (1,68 g, 97 %).

ES 2 543 711 T3

Los sólidos mencionados anteriormente (0,75 g) se suspendieron en EtOH (25 ml) y se añadió hidrazina (0,39 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 8 h y a continuación se enfrió. Se añadió MeOH (25 ml) y la suspensión se agitó rápidamente para separar los sólidos. El producto se filtró y se aclaró con MeOH (2 x) para dar el producto (0,38 g, 90 %).

5

Etapa B:

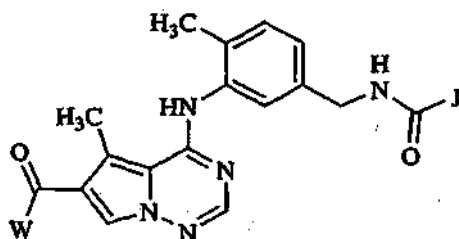


10 La amina (0,38 g, 2,3 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se enfrió a 0 °C y se añadió DIPEA (0,44 ml, 2,5 mmol). Se añadió cloroformiato de etilo (0,22 ml, 2,3 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos seguido de la adición de MeOH (0,1 ml). La mezcla se concentró hasta un aceite y se disolvió en EtOAc (30 ml) seguido de lavado con agua, NaHCO₃ acuoso diluido y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite.
15 La purificación a través de cromatografía en columna (EtOAc al 25 %/hexano) proporcionó el producto nitro (500 mg, 92 %).

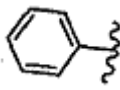
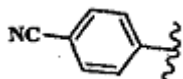
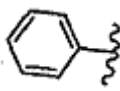
El producto mencionado anteriormente se disolvió en EtOH (5 ml) y EtOAc (5 ml) y se añadió Pd al 5 %-C (húmedo) seguido de evacuación y se llenó de nuevo con hidrógeno (3 x). La mezcla se agitó durante 1 h y se filtró para dar el producto (177 mg, 99 %).

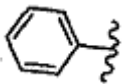
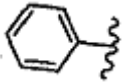
20

A continuación, esta amina se acopló y se preparó una manera similar a la que se ha esquematizado en el Ejemplo 1 para dar los ejemplos en la Tabla que se proporciona a continuación.



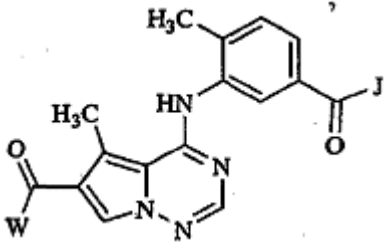
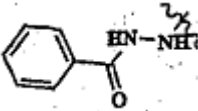
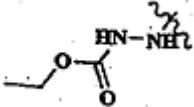
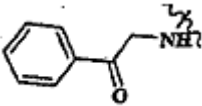
25

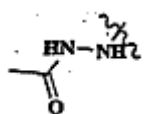
Nº de Ej.	W	J	Tiempo de ret. por HPLC (min.)	MS (M + H) ⁺
268	-OCH ₂ CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	3,75	412,3
269	-OCH ₂ CH ₃		3,88	444,2
270	-OCH ₂ CH ₃	-CH ₃	3,41	382,3
271	-OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	3,51	412,4
272	-OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3,53	396,4
273	-OCH ₂ CH ₃		3,82	469,3
274	-NHCH ₂ CH ₃		3,08	444,3

275	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃		3,32	458,5
276	-NHCH ₂ CH ₂ OH		2,80	459,2
277	-NHCH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	2,52	411,2
278	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	2,81	425,2
279	-NHCH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ OCH ₃	2,15	427,1
280	-NHCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2,57	395,5
281	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2,88	409,2
282	-NHCH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₃	2,21	411,5
283	-NHCH ₂ CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	2,90	411,3
284	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	3,15	425,3

Ejemplos 285-290

5 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se ha esquematizado en el Ejemplo 31.

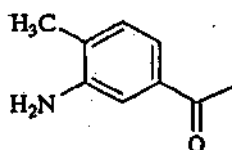
				
Nº de Ej.	W	J	Tiempo de ret. por HPLC (min.)	MS (M + H) ⁺
285	-NHCH ₂ CH ₃	-NHNHCOH	2,26	396,3
286	-NHCH ₂ CH ₃		2,71	472,4
287	-NHCH ₂ CH ₃		2,53	440,3
288	-NHCH ₂ CH ₃		3,17	471,2

289	-NHCH ₂ CH ₃		2,21	410,2
290	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-NH ₂	2,68	367,3

Ejemplos 291-293 (Referencia)

Etapa A:

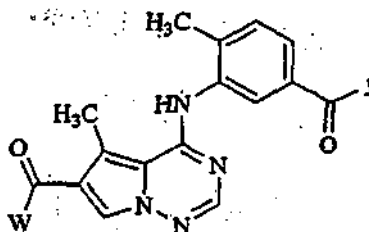
5



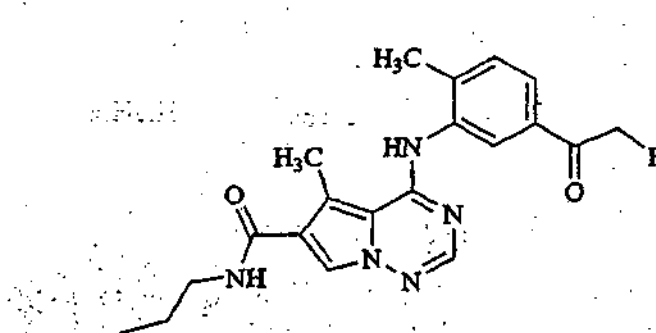
10 A una solución de 3-nitro-4-metilacetofenona (0,4 g, 2,23 mmol) en EtOH (12 ml) se añadió Pd al 5 %-C (húmedo, 100 mg). El matraz se evacuó y se llenó de nuevo en atmósfera de hidrógeno (3 x). La reacción se agitó durante 3 h, se filtró y se concentró para dar 3-amino-4-metilacetofenona (330 mg, 99 %).

Etapa B:

15 A continuación, la 3-amino-4-metilacetofenona se acopló con 1B tal como en el Ejemplo 1 y se preparó a la amida C-6 de una manera idéntica a la del Ejemplo 2 y 3 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla que sigue a continuación.

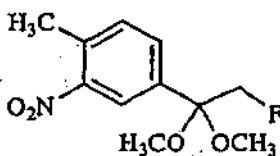


20 **Nº de Ej. W J tiempo de ret. por HPLC MS (M + H)⁺ (min.)** 291 -OCH₂CH₃ -CH₃ 3,75 353,3 292 -NHCH₂CH₃ -CH₃ 2,84 352,3 293 -NHCH₂CH₂CH₃ -CH₃ 3,08 366,4.

Ejemplo 294 (Referencia)

25

Etapa A:



5 A una solución de 3-nitro-4-metilacetofenona (0,1 g, 0,53 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió Accufluor y la solución se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió, se concentró y se suspendió en CH₂Cl₂. La solución se filtró y los filtrados orgánicos se lavaron con NaHCO₃ sat. y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite que se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc de un 10 % a un 25 %/hexano) para formar el producto mencionado anteriormente (70 mg, 54 %).

10

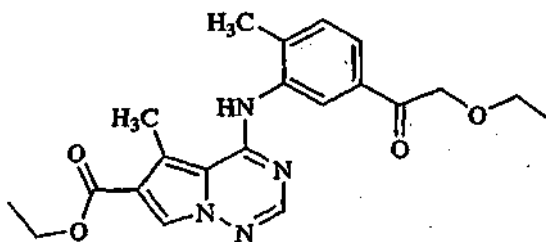
Etapa B: Compuesto del Título

Este producto se redujo a la amina de una manera idéntica a la de los ejemplos mencionados anteriormente para proporcionar 60 mg (98 %) que se acopló directamente con el compuesto intermedio obtenido en la Etapa A en la preparación del Ejemplo 237, para proporcionar 73 mg del cetal en bruto que se trató con HCl 3 N (0,1 ml) en acetona (3 ml) durante 2 d. La reacción se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat y se diluyó con agua (3 ml). Los sólidos se filtraron para dar 55,3 mg del compuesto del título.

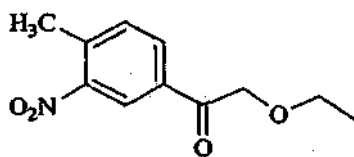
15

Ejemplo 295 (Referencia)

20



Etapa A:



25

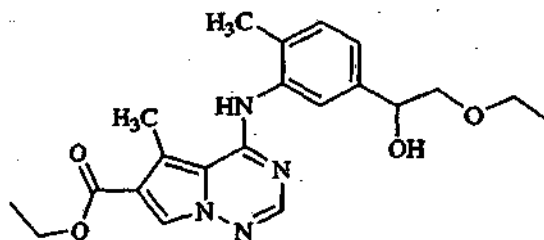
A una solución de cloruro de 3-nitro-4-metilbenzoílo (1,6 g) en THF (50 ml) y MeCN (50 ml) se añadió trimetilsilildiazometano (5 ml, 2 M en hexanos) y TEA (1,4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 24 h. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío para dar 3,3 g de un sólido de color amarillo en bruto. Una porción se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 25 %/hexano).

30

La diazocetona mencionada anteriormente (44 mg, 0,22 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml) y EtOH (0,09 ml) y se añadió BF₃OEt₂ (0,006 ml). La mezcla se agitó durante 90 min y se realizó una segunda adición de BF₃OEt₂ (0,005 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y se purificó directamente a través de un tapón de gel de sílice para proporcionar la cetona (42,1 mg, 88 %).

35

Etapa B:



- 5 La cetona se redujo al amino-alcohol de una manera idéntica a la de los ejemplos mencionados anteriormente y se acopló con la cloropirrolotriazina tal como en el Ejemplo 1 para dar el alcohol (58 mg).

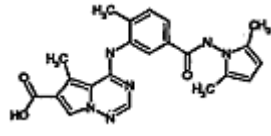
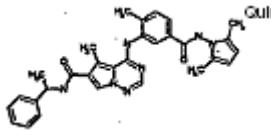
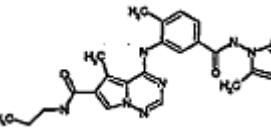
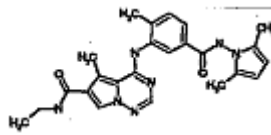
Etapa C: Compuesto del Título

- 10 El alcohol (56 mg, 0,14 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 y se añadió PCC (36,3 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó a ta durante 24 h, se filtró a través de celite y se purifica través de cromatografía en columna (EtOAc al 25 %/hexano) para dar la cetona (44 mg, 79 %).

Ejemplos 296-305

- 15 Los Ejemplos 296-305 se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se ha esquematizado en el Ejemplo 31.

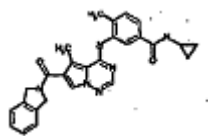
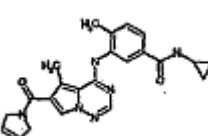
Ej.	Estructura	PM	t de ret. por HPLC (min)	MS (MH^+)
296		404,43	2,96	405,2
297		390,4	2,56	391,2
298		417,47	2,37	418,3
299		431,5	2,6	432,3
300		493,57	3,07	494,3
301		432,49	3,17	433,2

302		418,46	2,75	419,3
303		521,63	3,22	522,2
304		459,56	2,84	460,3
305		445,53	2,62	446,4

Ejemplos 306-307

Los Ejemplos 306-307 se prepararon siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3.

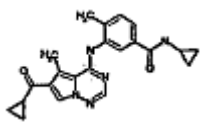
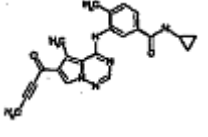
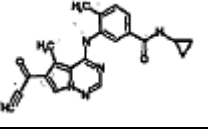
5

Ej.	Estructura	PM	t de ret. por HPLC (min)	MS (MH ⁺)
306		466,6	3,09	467
307		416,5	2,40	417

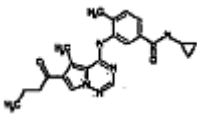
Ejemplos 308-311

Los Ejemplos 308-311 se prepararon siguiendo procedimientos similares a los que se han descrito en el Ejemplo 48.

10

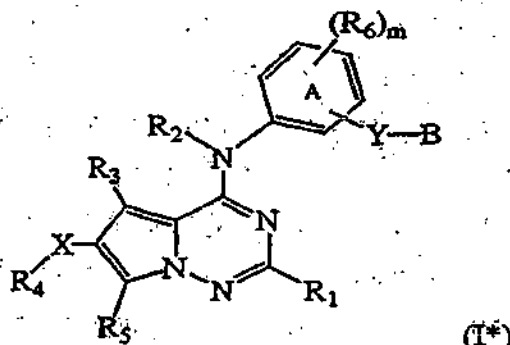
Ej.	Estructura	PM	T de ret. por HPLC (min)	MS (MH ⁺)
308		389,5	2,63	390
309		387,4	3,00	388
310		373,4	2,89	374

ES 2 543 711 T3

311		391,5	3,15	392
-----	---	-------	------	-----

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I*):



5

o enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo, en la que X se selecciona entre -O-, -OC(=O)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -C(=O)-, -CO₂-, NR₈-, -NR₈C(=O)-, -NR₈C(=O)NR₉-, NR₈CO₂-, -NR₈SO₂-, -NR₈SO₂NR₉-, -SO₂NR₈-, -C(=O)NR₈-, halógeno, nitro y ciano, o X está ausente;

10 Y es -C(=O)NH-;

B es cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo opcionalmente sustituidos; o arilo sustituido con un R₁₁ y de cero a dos R₁₂; o se selecciona entre -C(=O)R₁₃-, -CO₂R₁₃ y -C(=O)NR₁₃R_{13a};

R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -OR₁₄-, -SR₁₄-, -OC(=O)R₁₄-, -CO₂R₁₄-, -C(=O)NR₁₄R_{14a}-, -NR₁₄R_{14a}-, -S(=O)R₁₄-, -SO₂R₁₄-, -SO₂NR₁₄R_{14a}-, -NR₁₄SO₂NR_{14a}R_{14b}-, -NR_{14a}SO₂R₁₄-,

15 -NR₁₄C(=O)R_{14a}-, -NR₁₄CO₂R_{14a}-, -NR₁₄C(=O)NR_{14a}R_{14b}-, halógeno, nitro y ciano;

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₃ es hidrógeno, metilo, perfluorometilo, metoxi, halógeno, ciano, NH₂ o NH(CH₃);

R₄ se selecciona entre:

20 (a) hidrógeno, con la condición de que R₄ no sea hidrógeno si X es -S(=O)-, -SO₂-, NR₈CO₂- o -NR₈SO₂-;

(b) alquilo, alqueno, y alquino opcionalmente sustituidos con ceto y/o de uno a cuatro R₁₇;

(c) arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a tres R₁₆; y

(d) heterociclo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con ceto y/o de uno a tres R₁₆; o

(e) R₄ está ausente si X es halógeno, nitro o ciano;

25

R₆ se une a cualquier átomo de carbono disponible del anillo A de fenilo y en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, alcanilo, tiol, alquiltio, ureído, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcocarbonilo, alquiltionio, ariltionio, arilsulfonilamina, alquilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, fenilo, bencilo, ariloxi y benciloxi, en donde cada grupo R₆ a su vez se puede sustituir adicionalmente con uno a dos R₁₈;

30 R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo;

R₁₁ se selecciona entre cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo opcionalmente sustituidos;

R₁₂ se selecciona entre alquilo, R₁₇ y alquilo C₁₋₄ sustituido con ceto (=O) y/o de uno a tres R₁₇; R₁₃ y R_{13a} se seleccionan entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

35 R₁₄, R_{14a} y R_{14b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo, excepto cuando R₁₄ se une a un grupo sulfonilo tal como en -S(=O)R₁₄-, -SO₂R₁₄ y -NR_{14a}SO₂R₁₄-, entonces R₁₄ no es hidrógeno;

R₁₆ se selecciona entre alquilo; R₁₇ y alquilo C₁₋₄ sustituido con ceto (=O) y/o de uno a tres R₁₇;

40 R₁₇ se selecciona entre halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, ciano, -SR₂₃-, -OR₂₃-, -NR₂₃R₂₄-, -NR₂₃SO₂R₂₅-, -SO₂R₂₅-, -SO₂NR₂₃R₂₄-, -CO₂R₂₃-, -C(=O)R₂₃-, -C(=O)NR₂₃R₂₄-, -OC(=O)R₂₃-, -OC(=O)NR₂₃R₂₄-, -NR₂₃C(=O)R₂₄-, -NR₂₃CO₂R₂₄;

arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a tres R₂₆; o cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituidos con ceto (=O) y/o de uno a tres R₂₆;

45 R₁₈ y R₂₆ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄-, aminoalquilo C₁₋₄-, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄-, alcoxi, alquiltio C₁₋₄-, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi;

cada uno de R₂₃ y R₂₄ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquilo sustituido, alqueno sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo;

50 R₂₅ se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, ciclo alquilo y heterociclo; y m es 0, 1, 2 o 3; en donde la expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ceto (=O), alcanilo, ariloxi, alcanilo, NR_aR_b-, alcaniloamino, arilamino, arilalcaniloamino, alcanoilamino, arilamino, arilalcaniloamino, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltionio, ariltionio, arilalquiltionio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, -SO₂NR_aR_b-, nitro, ciano, -CO₂H-, -CONR_aR_b-,

alcoxicarbonilo, arilo, guanidino y heteroarilos o heterociclos, en donde R_a y R_b se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo, y en donde el sustituyente en el alquilo opcionalmente a su vez puede estar sustituido adicionalmente, en cuyo caso estará sustituido con uno o más de alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi, y/o benciloxi; en donde la expresión "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno a dos sustituyentes, seleccionados entre los que se han mencionado anteriormente para grupos alquilo sustituidos; y en donde la expresión "cicloalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a cicloalquilo que puede tener de 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre grupos R_c y/o entre ceto (cuando sea apropiado), que a su vez puede estar sustituido con uno a tres grupos R_d , en donde R_c en cada aparición se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, $-SR$, $-OR$, $-NRR'$, $-NRSO_2R'$, $-SO_2R$, $-SO_2NRR'$, $-CO_2R'$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)NRR'$, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NRR'$, $-NRC(=O)R'$, $NRCO_2R'$, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros, en donde cada R y R' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros, excepto en el caso de un grupo sulfonilo, entonces R no va a ser hidrógeno, y en donde R_d se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi y benciloxi.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que:

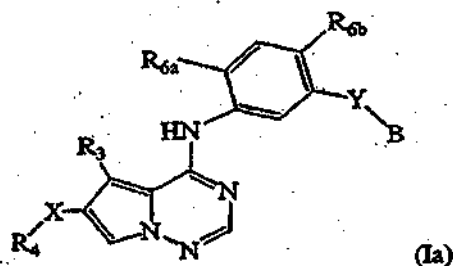
B es un cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno a dos R_7 , un heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno a dos R_7 , un heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno a dos R_7 , arilo sustituido con un R_{11} y de cero a dos R_{12} ; o se selecciona entre $-C(=O)R_{13}$, $-CO_2R_{13}$ y $-C(=O)NR_{13}R_{13a}$;

R_7 se une a cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible del anillo B y en cada aparición se selecciona independientemente entre ceto ($=O$), alquilo, alquilo sustituido, halógeno, haloalcoxi, ureído, ciano, $-SR_{20}$, $-OR_{20}$, $-NR_{20}R_{21}$, $-NR_{20}SO_2R_{21}$, $-SO_2R_{19}$, $-SO_2NR_{20}R_{21}$, $-CO_2R_{20}$, $-C(=O)R_{20}$, $-C(=O)NR_{20}R_{21}$, $-OC(=O)R_{20}$, $-OC(=O)NR_{20}R_{21}$; $-NR_{20}C(=O)R_{21}$, $-NR_{20}CO_2R_{21}$, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo; y/o cuando B es cicloalquilo, dos grupos R_7 se pueden unir para formar un puente de carbono-carbono opcionalmente sustituido de tres a cuatro átomos de carbono, o dos grupos R_7 se pueden unir para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo condensados, estando a su vez dicho anillo condensado opcionalmente sustituido con uno a tres R_{22} ;

R_{20} y R_{21} se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros; y

R_{12} y R_{22} se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi.

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



o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en la que:

R_3 es metilo o $-CF_3$;

X es $-C(=O)-$, $-NR_8C(=O)-$ o $-C(=O)NR_8-$, en los que R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

Y es $-C(=O)NH-$;

R_4 es hidrógeno, alquilo C_{2-6} , alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno a tres R_{17} , cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituidos con ceto ($=O$) y/o de uno a tres R_{16} ; o arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a tres R_{16} ;

R_{6a} y R_{6b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, $-OR_{27}$, $-C(=O)$ alquilo, $-OC(=O)$ alquilo, $-NR_{27}R_{28}$, $-SR_{27}$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2R_{27}$, $-CONH_2$, $-SO_3H$, $-S(=O)$ alquilo, $-S(=O)$ arilo, $-NHSO_2$ -aril- R_{27} , $-SO_2NHR_{27}$, $-CONHR_{27}$ y $-NHC(=O)NHR_{27}$;

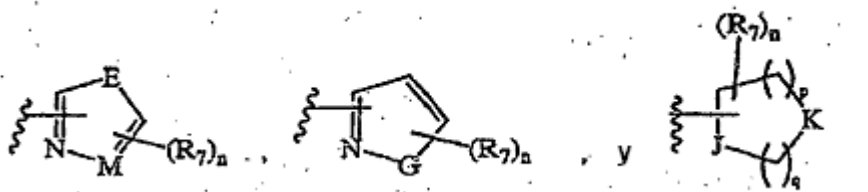
R_{16} se selecciona entre alquilo C_{1-4} , R_{17} y alquilo C_{1-4} sustituido con ceto ($=O$) y/o de uno a dos R_{17} ;

R_{17} se selecciona entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, fenilo, bencilo,

feniloxi, benciloxi, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₇, o heteroarilo o heterociclo de cinco o seis miembros; y R₂₇ y R₂₈ se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros.

5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que:

10 el anillo B es fenilo sustituido con heterociclo y de cero a uno R₁₂, o es un anillo de cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo seleccionado entre:



15 en los que E, G, J y K se seleccionan entre O, S, NH y CH₂, con la condición de que cuando q es 0, entonces J y K no se seleccionan de forma simultánea entre O y S; y M es N o CH; en donde cada átomo de hidrógeno de E, G, J, K y M se puede reemplazar opcionalmente con un grupo R₇;

20 R₇ y R₁₂ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, -alcoxi C₁₋₄, -C(=O)alquilo, -OC(=O)alquilo, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, -CN, -CO₂alquilo, -CONH₂, -CONH(CH₃), -CON(CH₃)₂, fenilo, bencilo, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros;

n es 0, 1 o 2;

y p y q se seleccionan entre 0, 1, 2, 3 y 4, con la condición de que p y q tomados en conjunto no sean superiores a 4.

25 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que:

X es -C(=O)-, -C(=O)NH- o -C(=O)N(alquilo C₁₋₄)-;

Y es -C(=O)NH-;

30 R₄ es hidrógeno, alquilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno a tres R₁₇, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a tres R₁₆, o cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituidos con ceto (=O), y/o de uno a tres R₁₆;

R₁₆ se selecciona entre alquilo C₁₋₄, R₁₇ y alquilo C₁₋₄ sustituido con ceto y/o de uno a dos R₁₇; y

35 R₁₇ se selecciona entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, fenilo, bencilo, feniloxi, benciloxi, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄) y N(alquilo C₁₋₄)₂.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno o CH₃.

40 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que R₂ es hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que R₃ es metilo o -CF₃.

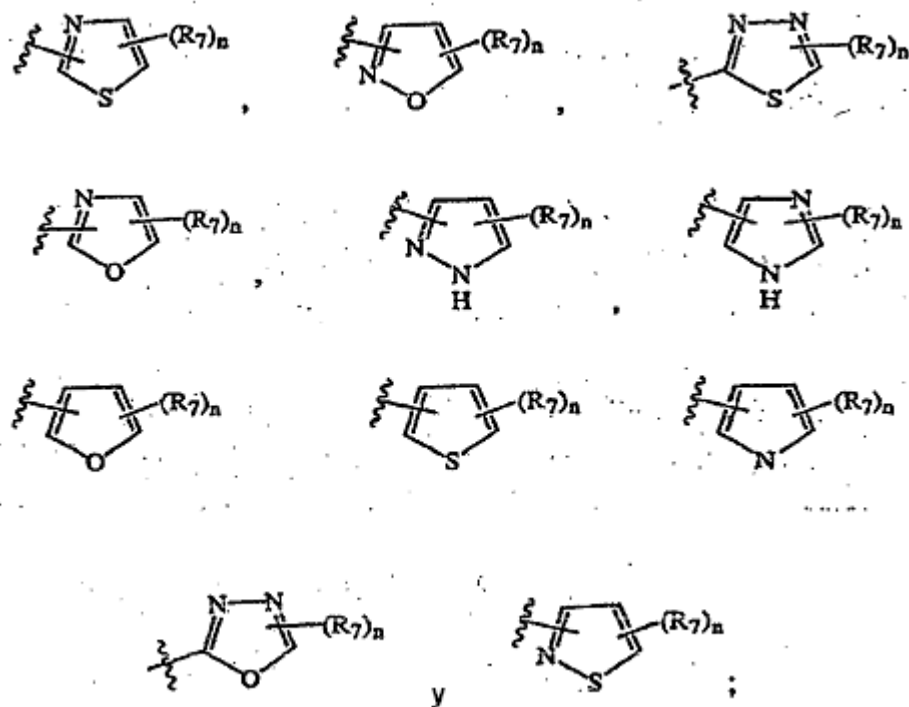
45 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que X es -C(=O)- o -C(=O)NH-.

50 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que X es -C(=O)NH- y R₄ es alquilo C₂₋₆, bencilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico o de heteroarilo seleccionado entre diazepinilo, morfolinilo, piperidinilo y pirrolidinilo, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con uno a dos de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, fenilo y/o bencilo.

55 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que X es -C(=O)- y R₄ es fenilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo opcionalmente sustituido con uno a dos de alquilo C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, fenilo, bencilo, feniloxi, benciloxi, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂ y/o un alquilo C₁₋₄ sustituido con uno a dos de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, fenilo, bencilo, feniloxi, benciloxi, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄) y/o

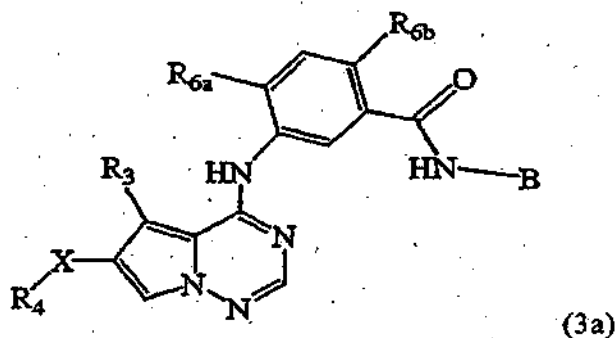
N(alquilo C₁₋₄)₂.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que B es ciclopropilo o ciclobutilo opcionalmente sustituidos con uno a dos R₇, fenilo sustituido con un heterociclo de cinco o seis miembros y de cero a dos R₁₂, o B se selecciona entre uno de:



10 R₇ y R₁₂ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi; y n es 0, 1 o 2.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (3a),



15 enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo, en el que
 R₃ es metilo o CF₃;
 X es -C(=O)- o -C(=O)NH-;
 20 R₄ es alquilo C₂₋₆ lineal o ramificado; cicloalquilo opcionalmente sustituido con ceto y/o hasta dos R₁₆; heterociclo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con ceto y/o hasta dos R₁₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con hasta tres de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, fenilo, feniloxi o benciloxi, en donde dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos R₂₆; o fenilo opcionalmente sustituido con cero a dos R₁₆;
 25 R_{6a} y R_{6b} se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, nitro y ciano;
 B es un cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno a dos R₇, un heteroarilo de cinco miembros opcionalmente

sustituido con uno a dos R_7 , un heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno a dos R_7 , fenilo sustituido con R_{11} y de cero a dos R_{12} , $-C(=O)R_{13}$, $-CO_2R_{13}$ y $-C(=O)NR_{13}R_{13a}$;

R_7 se une a cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible del anillo B y en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo, alquilo sustituido, halógeno, haloalcoxi, ureído, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, -alcoxi C_{1-4} , $-C(=O)$ alquilo, $-OC(=O)$ alquilo, NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, $-CN$, $-CO_2$ alquilo, $-CONH_2$, $-CONH(CH_3)$, $-CON(CH_3)_2$, fenilo, bencilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros; y/o cuando B es cicloalquilo, dos grupos R_7 se pueden unir para formar un puente de carbono-carbono opcionalmente sustituido de tres a cuatro átomos de carbono, o dos grupos R_7 se pueden unir para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo condensados, estando a su vez dicho anillo condensado

opcionalmente sustituido con uno a tres R_{22} ;

R_{11} es cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a dos R_{15} ;

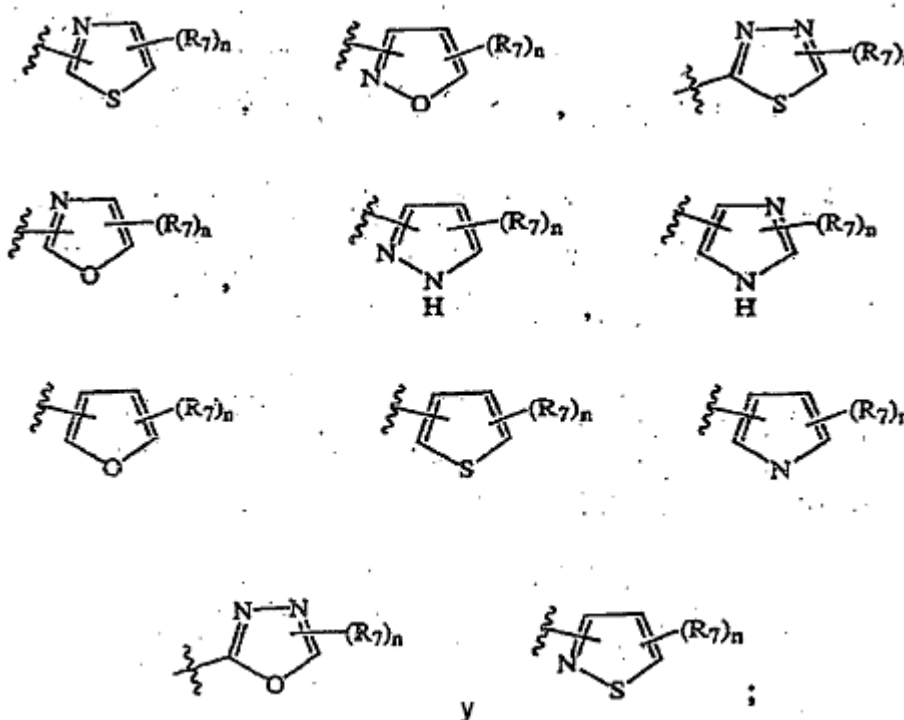
R_{13} y R_{13a} se seleccionan entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R_{12} , R_{15} y R_{16} en cada aparición se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi;

R_{20} y R_{21} se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquilo sustituido, alqueno sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo; y

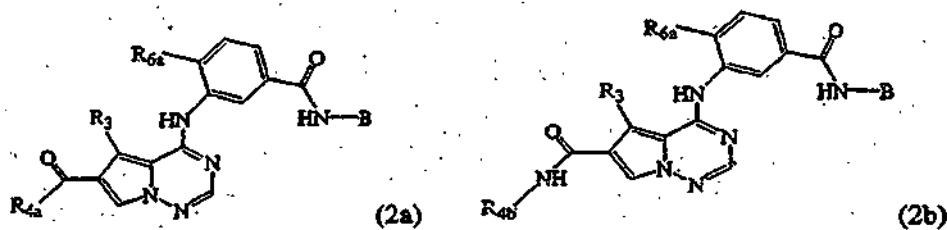
R_{22} y R_{26} se seleccionan entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que B es fenilo sustituido con heterociclo y de uno a dos R_{12} ; ciclopropilo o ciclobutilo opcionalmente sustituidos con uno a dos R_7 ; o B se selecciona entre uno de:



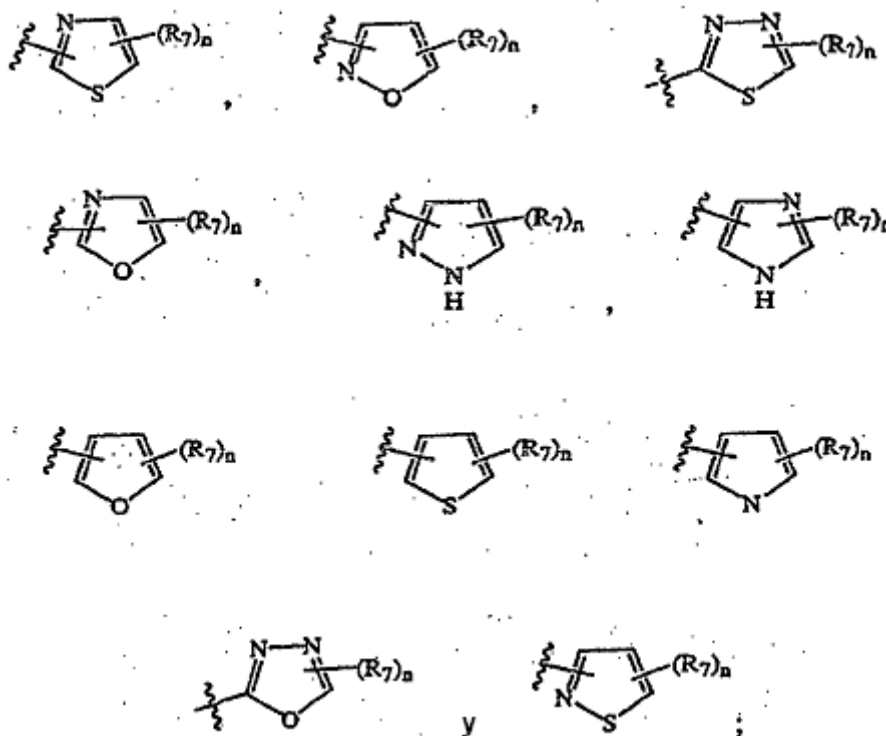
R_7 es alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, amino, alquilamino C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , fenilo, bencilo, feniloxi o benciloxi; y n es 0, 1 o 2.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (2a) o (2b),

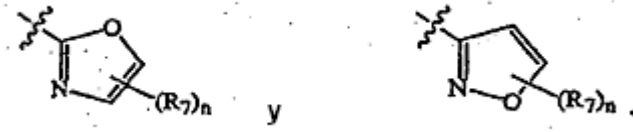


enantiómeros diastereómeros, sales y solvatos del mismo, en las que:

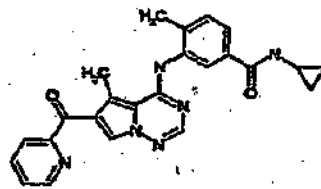
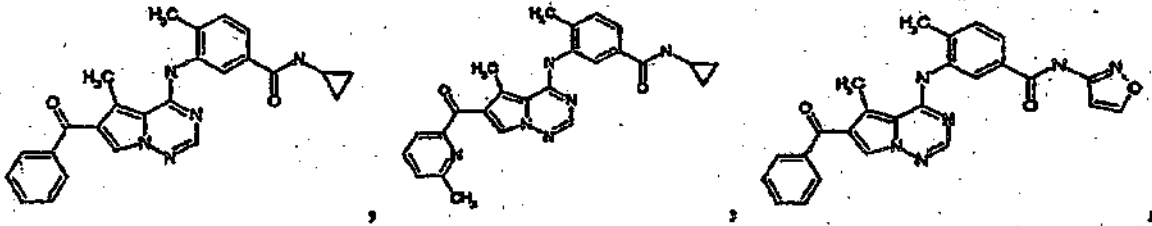
- 5 R_3 es metilo o CF_3 ;
 R_{4a} es fenilo o heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con hasta dos R_{16} ;
 R_{4b} es alquilo C_{2-6} lineal o ramificado; cicloalquilo opcionalmente sustituido con ceto y/o hasta dos R_{16} ;
heterociclo opcionalmente sustituido con ceto y/o hasta dos R_{16} ; o alquilo C_{1-4} , sustituido con hasta tres de
10 halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, fenilo, feniloxi o benciloxi, en donde dicho grupo fenilo o bencilo a su vez está opcionalmente sustituido con uno a dos R_{26} ;
 R_{6a} es alquilo C_{1-4} , halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} o ciano;
B se selecciona entre fenilo sustituido con heterociclo o heteroarilo y hasta dos R_{12} , ciclopropilo o ciclobutilo cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a dos R_7 , o B se selecciona entre uno de:



- 15 R_7 es alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , fenilo, bencilo, feniloxi o benciloxi;
 R_{12} , R_{16} y R_{17} en cada aparición se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi;
20 R_{26} se selecciona entre alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, amino, alquilamino C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi;
n es 0 o 1.
- 25 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que B es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos R_7 , o B se selecciona entre:



17. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre

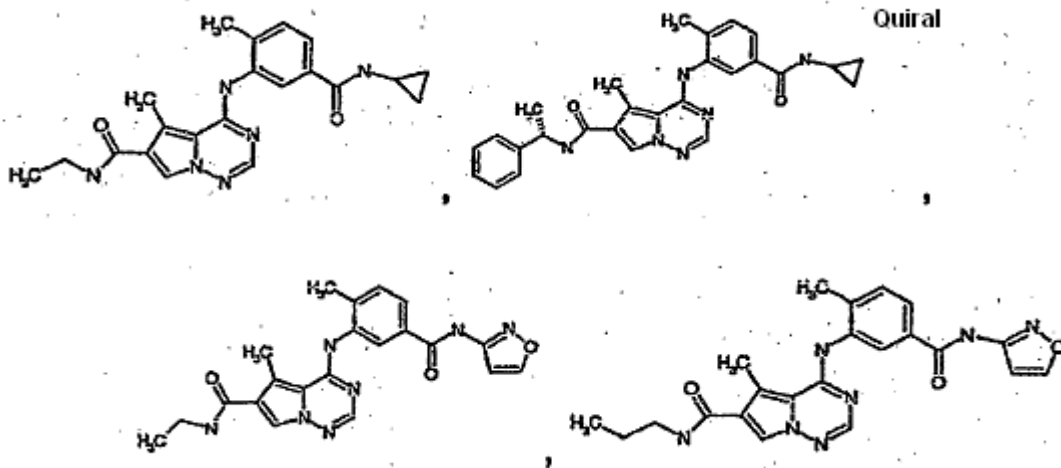


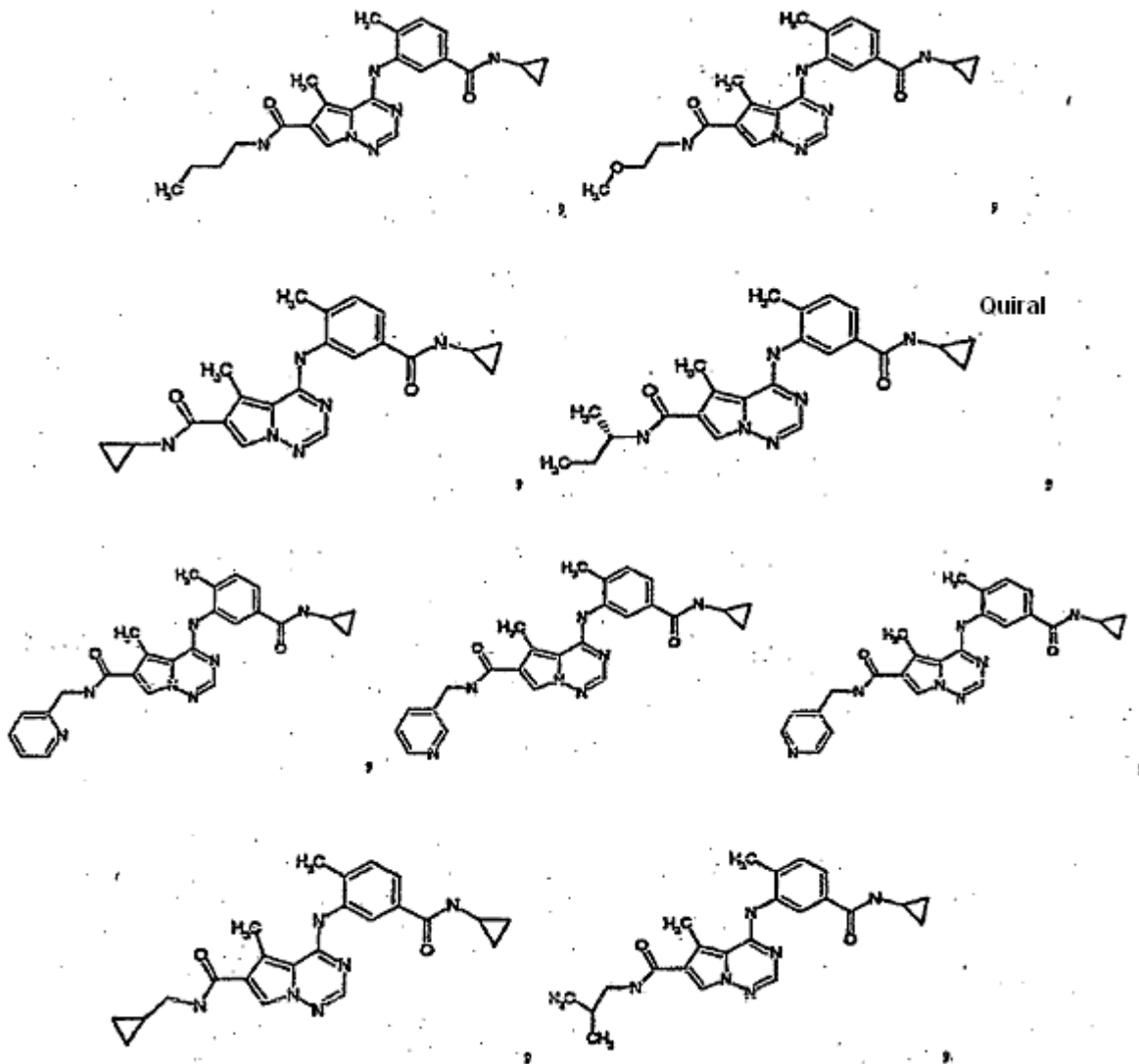
5

o sales y solvatos del mismo.

18. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre

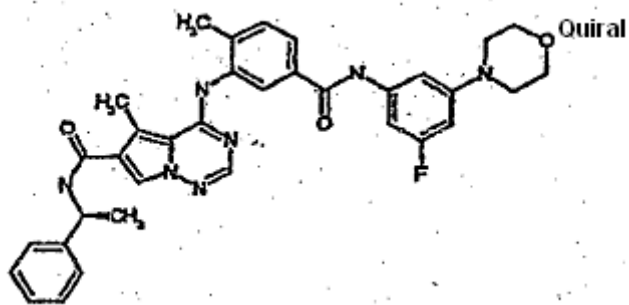
10





o enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo.

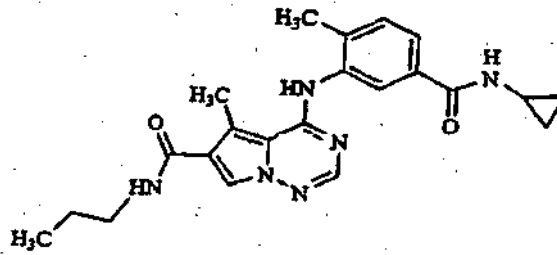
5 19. Un compuesto de la reivindicación 1 que es



o enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo.

10

20. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula



5 o un enantiómero, diastereómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

10 22. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un paciente.

15 23. El uso de la reivindicación 22 en donde el trastorno inflamatorio se selecciona entre asma, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, diabetes, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoporosis, psoriasis, rechazo del injerto frente a anfitrión, aterosclerosis y artritis incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis traumática, artritis por rubéola, artritis gotosa y osteoartritis.