

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 278**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 513/04** (2006.01)

**A61K 31/428** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2006 E 06788851 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 1910348**

54 Título: **Compuestos de benzotiazol y azabenzotiazol útiles como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

**27.07.2006 US 494234**  
**01.08.2005 US 704351 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.07.2016**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)**  
**P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road**  
**Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**LIU, CHUNJIAN;**  
**LEFOTHERIS, KATERINA y**  
**LIN, JAMES**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 578 278 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 benzotiazol y azabenzotiazol útiles como inhibidores de cinasas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de benzotiazol y azabenzotiazol, más en particular a compuestos de benzotiazol y azabenzotiazol útiles para el tratamiento de afecciones asociadas a las cinasas, tales como las afecciones asociadas a la cinasa p38. La invención concierne adicionalmente a composiciones farmacéuticas que  
10 contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención útil para el tratamiento de afecciones asociadas a las cinasas, tales como las afecciones asociadas a la cinasa p38, y a métodos para inhibir la actividad de las cinasas en un mamífero.

15 **Antecedentes de la invención**

Un gran número de citocinas interviene en la respuesta inflamatoria, incluyendo la IL-1, la IL-6, la IL-8 y el TNF- $\alpha$ . La sobreproducción de citocinas tales como la IL-1 y el TNF- $\alpha$  está implicada en una amplia variedad de enfermedades, que incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, la psoriasis, la esclerosis múltiple, el choque endotóxico, la osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer, y la 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  
20 pacientes humanos indica que los antagonistas proteicos de las citocinas son eficaces en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tales como, por ejemplo, el anticuerpo monoclonal contra el TNF- $\alpha$  (Enbrel) [Rankin et al., *Br. J. Rheumatol.*, 34:334-342 (1995)], y la proteína de fusión Fc-receptor del TNF- $\alpha$  soluble (Etanercept) [Moreland et al., *Ann. Intern. Med.*, 130:478-486 (1999)].

La biosíntesis del TNF- $\alpha$  se produce en muchos tipos de células en respuesta a un estímulo externo tal como, por ejemplo, un mitógeno, un organismo infeccioso o un traumatismo. Mediadores importantes de la producción del TNF- $\alpha$  son las proteínas activadas por mitógenos (MAP) cinasas y, en particular, la cinasa p38. Estas cinasas se activan en respuesta a varios estímulos de estrés que incluyen, si bien no se limitan a los mismos, citocinas proinflamatorias, endotoxinas, la luz ultravioleta y el choque osmótico.  
30

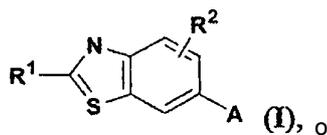
Una MAP cinasa importante es la cinasa p38, conocida también como proteína de unión a un fármaco antiinflamatorio supresor de citocina (CSBP) o IK. La activación de la p38 requiere una doble fosforilación por las cinasas de la MAP cinasa (MKK3 y MKK6) aguas arriba sobre la treonina y la tirosina dentro de un motivo Thr-Gly-Tyr característico de las isoenzimas p38. Existen cuatro isoformas conocidas de la p38, es decir, la p38 $\alpha$ , la p38 $\beta$ , la p38 $\gamma$ , y la p38 $\delta$ . Las isoformas  $\alpha$  y  $\beta$  se expresan en células inflamatorias y son mediadores clave de la producción del TNF- $\alpha$ . La inhibición de las enzimas p38 $\alpha$  y  $\beta$  en las células da como resultado niveles reducidos de la expresión del TNF- $\alpha$ . Asimismo, la administración de inhibidores de p38 $\alpha$  y  $\beta$  en modelos animales de enfermedades inflamatorias han demostrado que tales inhibidores son eficaces en el tratamiento de esas enfermedades. De  
40 acuerdo con esto, las enzimas p38 desempeñan un importante papel en los procesos inflamatorios mediados por la IL-1 y el TNF- $\alpha$ .

Compuestos que inhiben supuestamente la cinasa p38 y citocinas tales como la IL-1 y el TNF- $\alpha$  para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias se describen en las patentes de Estados Unidos n.º 6.277.989 y 6.130.235 de Scios, Inc; las patentes de Estados Unidos n.º 6.147.080 y 5.945.418 de Vertex Pharmaceuticals Inc; las patentes de Estados Unidos n.º 6.251.914, 5.977.103 y 5.658.903 de Smith-Kline Beecham Corp.; las patentes de Estados Unidos n.º 5.932.576 y 6.087.496 de G.D. Searle & Co.; los documentos WO 00/56738 y WO 01/27089 de Astra Zeneca; el documento WO 01/34605 de Johnson & Johnson; el documento WO 00/12497 (derivados de quinazolina como inhibidores de la cinasa p38); el documento WO 00/56738 (derivados de piridina y pirimidina con la misma finalidad); el documento WO 00/12497 (discute la relación entre los inhibidores de la cinasa p38); el documento WO 00/12074 (compuestos de piperazina y piperidina útiles como inhibidores de la p38); el documento WO 2004/014900 (bencimidazoles y benzotiazoles como inhibidores de la MAP cinasa); el documento WO 01/01986 (reducción de la lesión neuronal o la apoptosis); el documento WO 97/25045 (compuestos de imidazol sustituidos para el tratamiento de enfermedades mediadas por citocinas) y *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS*, vol. 13, no. 15, 2003, páginas 2587-2590 (2-amino-heteroaril-benzotiazol-6-anilidas como potentes  
50 inhibidores de la p56lck).

La presente invención proporciona determinados compuestos de benzotiazol útiles como inhibidores de cinasas, particularmente de las cinasas p38 $\alpha$  y  $\beta$ .  
60

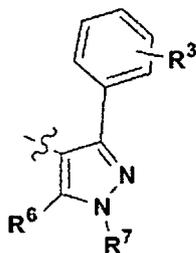
**Sumario de la invención**

La presente invención concierne en general a los compuestos de Fórmula (I),



un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

- 5 R<sup>1</sup> es -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (R)-NH-  
 CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (S)-NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (R)-NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, (S)-NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, (R)-  
 tetrahidrofuran-3-ilamino, (S)-tetrahidrofuran-3-ilamino, 4-morfolinoetilamino, 4-morfolinopropilamino, 1-  
 piperidinoetilamino, 1-piperidinopropilamino o ciclopropilamino;  
 10 R<sup>2</sup> es hidrógeno; y  
 A es



en la que

- 15 R<sup>3</sup> es flúor en la posición orto;  
 R<sup>6</sup> es amino, amino sustituido con 1 o 2 de los siguientes: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con de 1 a 4 grupos hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo,  
 20 totalmente insaturado que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos  
 de oxígeno y/o átomos de azufre.

La invención concierne adicionalmente a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de Fórmula (I), y a dichos compuestos para su uso en métodos de tratamiento de afecciones asociadas a la actividad de las cinasas, tal como la p38 (α y β), que comprende administrar a un mamífero una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I).

### Descripción detallada de la invención

- 30 Se listan a continuación las definiciones de varios términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se usan a lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que se limite de otro modo en casos específicos, bien individualmente o bien como parte de un grupo mayor.

- 35 Los términos "alquil" y "alq" se refieren a un radical alcano (hidrocarburo) de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos ilustrativos incluyen, si bien no se limitan a los mismos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, y similares.

- "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible en la cadena alquímica, lineal o ramificada. El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico totalmente saturado que contiene de 1 a 3 anillos y de 3 a 8 carbonos por anillo. Grupos ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "cicloalquilo" incluye también grupos que tienen un puente carbono-carbono con de uno a dos átomos de carbono de cabeza de puente, y grupos bicíclicos y tricíclicos en los que al menos uno de los anillos es un anillo saturado que contiene carbono, en cuyo caso el segundo o el tercer anillo puede ser carbocíclico o heterocíclico, siempre que el punto de unión sea al grupo cicloalquilo. Los anillos adicionales pueden estar unidos al anillo saturado que contiene carbono en un modo espiro o condensado. "Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente con de 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Sustituyentes ilustrativos incluyen, si bien no se limitan a los mismos, alquilo, alquilo sustituido, oxo (=O) y aquellos grupos citados anteriormente como sustituyentes alquilo ilustrativos.

- 50 El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo tal y como se ha descrito anteriormente unido mediante un enlace oxígeno (-O-).

El término "heterociclo" se refiere a grupos cíclicos (por ejemplo monocíclicos con de 3 a 7 miembros) saturados, parcialmente insaturados o totalmente insaturados, incluyendo grupos aromáticos (es decir, heteroarilo), que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Por tanto, el término "heteroarilo" es un subconjunto de los grupos heterociclo. Cada anillo del grupo heterociclo que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. (El término "heteroarilio" se refiere a un grupo heteroarilo que posee un átomo de nitrógeno cuaternario y, por tanto, una carga positiva). Adicionalmente, uno o más átomos del anillo de carbono (preferentemente uno) del anillo heterociclo pueden estar sustituidos, si la valencia lo permite, con grupo carbonilo, es decir,  $-C(=O)-$ . El grupo heterocíclico puede estar unido al resto de la molécula en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos.

Grupos heterocíclicos monocíclicos ilustrativos incluyen: óxido de etileno, azetidino, pirrolidino, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidino, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepinilo, azepinilo, hexahidrodiazepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos heterociclo aromáticos monocíclicos de cinco y seis miembros, en los que el punto de unión del sistema de anillo a otro grupo es mediante un anillo aromático de cinco o seis miembros del sistema de anillo. Por tanto, el término heteroarilo incluye, por ejemplo, grupos tales como tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridilo, pirazinilo y similares.

Grupos heteroarilo monocíclicos ilustrativos incluyen: pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo y similares.

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

Cuando un grupo funcional se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para mitigar, especialmente descartar, reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido. Grupos protectores adecuados para los métodos y compuestos descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, aquellos descritos en libros de texto habituales tales como Greene, T. W. et al, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, N.Y. (1991).

A menos que se indique lo contrario, se asume que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

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

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio, con metales alcalino-térreos tales como calcio y magnesio; con bases orgánicas tales como diciclohexilamina, tributilamina, piridina, y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Tales sales se pueden formar según lo conocido por los expertos en la materia.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales con varios 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 diversos otros (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbato, salicilatos y similares). Tales sales se pueden formar según lo conocido por los expertos en la materia. Las formas de sal de los compuestos pueden ser ventajosas para mejorar la velocidad de disolución del compuesto y su biodisponibilidad oral.

Además, se pueden formar zwitteriones (sales internas).

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, bien mezclados o bien en forma pura o esencialmente pura. La definición de compuestos de acuerdo con la invención engloba todos los estereoisómeros posibles y sus mezclas; también engloba las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas se pueden resolver por procedimientos físicos tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diaestereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener a partir de los racematos procedentes de los métodos convencionales tales como, por ejemplo, formación de sales con un ácido ópticamente

activo seguida de cristalización.

### COMPUESTOS PREFERIDOS

- 5 En una realización preferente de la Fórmula (I), R<sup>6</sup> es -NN<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OH; y R<sup>7</sup> es hidrógeno, -CH<sub>3</sub>, hidroxietilo o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

### UTILIDAD

- 10 Los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de la cinasa p38 y, en particular, de las isoformas p38 $\alpha$  y p38 $\beta$ . En consecuencia, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas a la actividad de la cinasa p38. Tales afecciones incluyen enfermedades o trastornos en los que los niveles de citocinas se modulan como consecuencia de la señalización intracelular mediante la p38, y en particular, enfermedades que están asociadas a una sobreproducción de las citocinas IL-1, IL-4, IL-8 y TNF- $\alpha$ . Tal y como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" engloban medidas sensibles y/o de profilaxis dirigidas a la patología y/o sus síntomas, por ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o retrasar la aparición de la enfermedad o el trastorno, para lograr una reducción completa o parcial de los síntomas o de la patología y/o para aliviar, atenuar o curar la enfermedad y/o su síntomas. Cuando se hace referencia en el presente documento a la inhibición de la "cinasa p38 p-38 $\alpha$ / $\beta$ ", esto significa que se inhibe bien una o bien las dos cinasas p38 $\alpha$  y p38 $\beta$ .

- 20 En vista de su actividad como inhibidores de la cinasa p-38 $\alpha$ / $\beta$ , los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades virales y afecciones isquémicas por reperfusión.

- 25 Más en particular, los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que incluyen, si bien no se limitan a las mismas: artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis de la enfermedad de Lyme, osteoartritis, artritis traumática, artritis por rubeola, artritis psoriásica, artritis gotosa y otras afecciones artríticas); glomerulonefritis, pancreatitis (aguda o crónica), diabetes, retinopatía diabética, degeneración macular, conjuntivitis, anemia aplásica, trombocitopenia, gastritis, tiroiditis crónica, hepatitis activa crónica, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, caquexia (incluyendo caquexia secundaria a una infección, cáncer o enfermedad cardíaca), enfermedad periodontal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, formación queloide, sarcoidosis pulmonar, miastenia gravis, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, síndrome de Reiter, gota, sinovitis aguda, enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos, espondilitis anquilosante, gripe, malaria cerebral, silicosis, enfermedad por resorción ósea, fiebre, mialgias debidas a infección, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, enfermedad neurodegenerativa producida por lesión traumática y lesión cerebral traumática.

- 40 Los compuestos de la invención se pueden usar también para el tratamiento de: reacciones agudas o crónicas del injerto contra el huésped (por ejemplo, aloinjerto de islotes pancreáticos), rechazo agudo o crónico de trasplante (por ejemplo, de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel, heteroinjertos y/o células derivadas de tales órganos) y afecciones de la piel que incluyen, si bien no se limitan a las mismas: formación de tejido cicatricial, eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria, esclerodermia, escleroclerma y psoriasis. Los compuestos de la invención también se pueden usar para el tratamiento de alergias y afecciones respiratorias que incluyen: asma, síndrome disneico agudo, fiebre del heno, rinitis alérgica y cualquier enfermedad inflamatoria pulmonar crónica tal como la enfermedad cardiopulmonar obstructiva crónica. Los compuestos se pueden usar adicionalmente para el tratamiento de la resistencia a esteroides en asma y alergias.

- 50 Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento de la inflamación asociada a enfermedades autoinmunes que incluyen, si bien no se limitan a las mismas: lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune) y enfermedad de Grave. Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento de enfermedades infecciosas tales como: sepsis, choque séptico, shigelosis e infecciones de *Helicobacter Pylori*.

- 55 Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de enfermedades virales que incluyen herpes simple tipo 1 (VHS-1), herpes simple tipo 2 (VHS-2), citomegalovirus, Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección de hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA / ARC, o tumor maligno, y herpes.

- 60 Los compuestos de la invención también se pueden usar para el tratamiento de trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles.

- 65 Además, los inhibidores de la p38 de la presente invención inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como la prostaglandina endoperóxido sintetasa 2 (PGHS-2), denominada también ciclooxigenasa 2 (COX-2). Por tanto, las afecciones adicionales que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen:

edema, analgesia y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer o cirugía, dolor dental y dolor por artritis. A la vista de su actividad inhibitoria de la COX-2, los compuestos de la invención también se pueden usar para el tratamiento del cáncer que incluye, sin limitación: cáncer epitelial y adenocarcinoma.

5 Asimismo, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de la isquemia, incluyendo la isquemia resultante de oclusión vascular, infarto cerebral, ictus, y enfermedades cerebrales vasculares relacionadas (incluyendo el accidente cerebrovascular y el ataque isquémico transitorio). Por tanto, los compuestos se pueden usar para el tratamiento de los siguientes: infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio sin onda Q, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular, arritmias cardíacas, angina inestable, angina estable crónica, angina de Prinzmetal, presión sanguínea elevada, claudicación intermitente, isquemia silente, hipertrofia cardíaca, y enfermedad arterial oclusiva periférica (por ejemplo, enfermedad arterial periférica, isquemia crítica de los miembros inferiores, prevención de amputación, y prevención de morbilidad cardiovascular tal como infarto de miocardio, ictus o muerte).

15 Asimismo, a la vista de su actividad en el tratamiento de la isquemia, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de síntomas o consecuencias que se producen debido a la trombosis, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, y síntomas o consecuencias trombóticos o tromboembólicos asociados a y/o causados por uno o más de los siguientes: ictus tromboembólico (incluyendo la resultante de la fibrilación atrial o de un trombo mural ventricular o aórtico), trombosis venosa (incluyendo la trombosis venosa profunda), trombosis arterial, trombosis cerebral, embolismo pulmonar, embolismo cerebral, trombofilia (por ejemplo, Factor V Leiden, y homocisteinemia), síndromes de coagulación y coagulopatías (por ejemplo, coagulación intravascular diseminada), reestenosis (por ejemplo, tras una lesión arterial inducida de manera endógena o exógena), fibrilación atrial, y dilatación ventricular (incluyendo la miocardiopatía dilatada y la insuficiencia cardíaca). Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para el tratamiento de síntomas o consecuencias de enfermedades y trastornos ateroscleróticos tales como: enfermedad vascular aterosclerótica, ruptura de la placa aterosclerótica, formación de la placa aterosclerótica, aterosclerosis por trasplante, y aterosclerosis por remodelado vascular. Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar adicionalmente para el tratamiento de síntomas o consecuencias de afecciones trombóticas o tromboembólicas asociadas a cáncer, cirugía, inflamación, infección sistémica, superficies artificiales (tales como endoprótesis vasculares, oxigenadores de sangre, anastomosis, puertos de acceso vascular, injertos vasculares, válvulas artificiales, etc.), cardiología intervencionista tal como la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PCTA), inmovilidad, medicación (tal como anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal, y heparina), embarazo y pérdida fetal, y complicaciones diabéticas que incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la conservación de tejidos, por ejemplo, la conservación de tejidos en relación con el trasplante de órganos y la manipulación quirúrgica. Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de enfermedades o trastornos en otros tejidos o músculos que están asociados a afecciones isquémicas y/o para potenciar la fortaleza o estabilidad de los tejidos y músculos. Por ejemplo, los compuestos se pueden usar para el tratamiento del daño celular muscular y la necrosis y/o para potenciar el rendimiento de los atletas.

45 Enfermedades y trastornos adicionales que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen: síndrome del intestino irritable, leucemia, trastornos del SNC asociados a la isquemia cerebral, tales como infarto cerebral, edema cerebral, y similares, y enfermedades asociadas a la proliferación de células de músculo liso, células mesangiales, y fibroblastos. Tales enfermedades incluyen: fibrosis renal, fibrosis hepática, hipertrofia prostática, y fibrosis pulmonar.

50 Los compuestos de la invención también se pueden usar para el tratamiento de infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, que incluyen, si bien no se limitan a los mismos, el virus de la anemia infecciosa equina; o infecciones por retrovirus, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia bovina, y el virus de la inmunodeficiencia canina.

55 Cuando se usan los términos "afección asociada a la p38" o "enfermedad o trastorno asociado a la p38" en el presente documento, cada uno pretende englobar todas las afecciones identificadas anteriormente como si se repitieran por completo, así como cualquier otra afección que sea modulada por la actividad de la cinasa p38.

60 La presente invención proporciona, por tanto, los compuestos de la invención para su uso en métodos para el tratamiento de tales afecciones, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Los métodos de tratamiento de las afecciones asociadas a la cinasa p38 pueden comprender la administración de los compuestos de Fórmula (I), solos o combinados entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados tales como fármacos antiinflamatorios, antibióticos, agentes antivirales, antioxidantes, agentes de disminución del colesterol/lípidos, agentes antitumorales incluyendo agentes antiproliferativos, y agentes usados para el tratamiento de la isquemia.

65

Ejemplos de otros agentes antiinflamatorios adecuados con los que se pueden usar los compuestos de la invención incluyen: aspirina, cromolina, nedocromil, teofilina, zileutón, zafirlukast, monteleukast, pranleukast, indometacina, e inhibidores de la lipoxigenasa; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (tal como ibuprofeno y Naproxin); inhibidores del TNF- $\alpha$  (tal como tenidap y rapamicina o derivados de los mismos), o antagonistas del TNF- $\alpha$  (por ejemplo, infliximab, enbrel, D2E7, OR1384), moduladores de citocinas (por ejemplo, inhibidores de la enzima de conversión del TNF-alfa [TACE], inhibidores de la enzima de conversión de la interleucina 1 (ICE), antagonistas de los receptores de interleucina 1), prednisona, dexametasona, Enbrel®, inhibidores de la ciclooxigenasa (es decir, inhibidores de la COX-1 y/o COX-2 tales como Naproxen®, Celebrex®, o Vioxx®), agonistas/antagonistas de CTLA4-Ig (LEA29Y), antagonistas de ligando CD40, inhibidores de IMPDH (tal como micofenolato [CellCept®] y VX-497), antagonistas de integrinas, antagonistas de la integrina alfa-4 beta-7, inhibidores de la adhesión celular, antagonistas del interferón gamma, ICAM-1, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, budesonida, clofazimina, CNI-1493, antagonistas de CD4 (por ejemplo, priliximab), otros inhibidores de la proteína activada por mitógenos cinasa p38, inhibidores de la proteína tirosina cinasa (PTK), inhibidores de la IKK, terapias para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (por ejemplo, Zelnorm®, y Maxi-K® agentes de apertura tales como los divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 6.184.231 B1), u otros inhibidores de NF- $\kappa$ B (tales como calfofina, CSAID, y quinoxalinas como las divulgadas en la patente de Estados Unidos n.º 4.200.750); corticoesteroides (tal como beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, flunisolida, dexametasona, prednisona, y dexametasona); esteroides disociados; moduladores del receptor de quimiocina (incluyendo los antagonistas de los receptores CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, y CXCR2); inhibidores de la fosfolipasa A2 secretora y citosólica, antagonistas de la VLA4, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, y otros inmunosupresores; e inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxispergualina (DSG).

Para tratar el dolor, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con aspirina, AINEs o agonistas del receptor 5-HT 1 tales como buspirona, sumitriptán, eletriptán o rizatriptán.

Ejemplos de antibióticos adecuados con los que se pueden usar los compuestos de la presente invención incluyen:  $\beta$ -lactamas (por ejemplo, penicilinas, cefalosporinas y carbopenemos); inhibidores de  $\beta$ -lactama y lactamasa (por ejemplo, Augmentine); aminoglucósidos (por ejemplo, tobramicina y estreptomina); macrólidos (por ejemplo, eritromicina y azitromicina); quinolonas (por ejemplo, Cipro y Tequin); péptidos y deptopéptidos (por ejemplo, vancomicina, Synercid y daptomicina); antibióticos basados en metabolitos (por ejemplo, sulfonamidas y trimetoprim); sistemas policíclicos (por ejemplo, tetraciclina y rifampina); inhibidores de la síntesis de proteínas (por ejemplo, Zyvox, cloranfenicol, clindamicina, etc.); y antibióticos de clase nitro (por ejemplo, nitrofuranos y nitroimidazoles).

Ejemplos de agentes antivirales adecuados para su uso con los compuestos de la invención incluyen inhibidores basados en nucleósidos, inhibidores basados en proteasas, e inhibidores del ensamblaje viral.

Ejemplos de agentes antiosteoporóticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen alendronato, risedronato, PTH, fragmento de PTH, raloxifeno, calcitonina, antagonistas de ligando RANK, antagonistas de los receptores sensibles al calcio, inhibidores de TRAP, moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) e inhibidores de AP-1.

Ejemplos de antioxidantes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la peroxidación de los lípidos tales como probucol, BO-653, vitamina A, vitamina E, AGI-1067, y ácido  $\alpha$ -lipoico.

Un uso adicional de los compuestos de la presente invención es en combinación con agonistas esteroideos y no esteroideos del receptor de la progesterona ("PRA"), tales como levonorgestrel y acetato de medroxiprogesterona (MPA).

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas (incluyendo secretágonos de insulina o sensibilizantes de insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), combinaciones biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance), tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas dobles de PPAR alfa/gamma, inhibidores de SGLT2, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2) tales como los divulgados en la patente de los Estados Unidos n.º 6.548.529 y cedida al presente cesionario, péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), glucagón fosforilasa, e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4).

Además, los compuestos se pueden usar con agentes que aumentan los niveles de AMPc o GMPc en las células para un beneficio terapéutico. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden presentar efectos ventajosos cuando se usan en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa, incluyendo inhibidores de la PDE1 (tal como los descritos en *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 40, pág. 2196-2210), inhibidores de la PDE2, inhibidores de la PDE3 (tal como revizinona, pimobendan, u olprinona), inhibidores de la PDE4 (tal como rolipram, cilomilast, o piclamilast), inhibidores de la PDE7, u otros inhibidores de la PDE tales como dipiridamol, cilostazol, sildenafilo,

denbutilina, teofilina (1,2-dimetilxantina), ARIFLO® (es decir, ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentilo)xi]-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico), arofilina, roflumilast, C-11294A, CDC-801, BAY-19-8004, cipamfilina, SCH351591, YM-976, PD-189659, mesiopram, pumafentrina, CDC-998, IC-485, y KW-4490.

- 5 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en combinación con estrategias y quimioterapias anticancerosas tales como taxol y/o cisplatino. Los compuestos se pueden usar junto con agentes antitumorales tales como paclitaxel, adriamicina, epítionas, cisplatino, y carboplatino.

10 A la vista de su utilidad en el tratamiento de la isquemia, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con agentes para la inhibición de la F1F0-ATPasa, incluyendo efraptina, oligomicina, autovertina B, azida, y los compuestos descritos en la publicación de Estados Unidos n.º 2004-0039033A1, publicada el 26 de febrero de 2004 y cedida al presente cesionario; bloqueantes alfa o beta adrenérgicos (tales como propranolol, nadolol, carvedilol, y prazosina), o agonistas  $\beta$ -adrenérgicos (tales como albuterol, terbutalina, formoterol, salmeterol, bitolterol, pilbuterol, y fenoterol); agentes antianginosos tales como nitratos, por ejemplo, nitratos de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, y nitrovasodiladores; agentes antiarrítmicos  
15 incluyendo agentes de clase I (tales como propafenona); agentes de clase II (propranolol); agentes de clase III (tales como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes de clase IV (tales como diltiazem y verapamilo); moduladores de los canales de  $K^+$  tales como los inhibidores de IACh y los inhibidores de la subfamilia Kv1 de los agentes de apertura de los canales de  $K^+$  tales como los inhibidores de IKur (por ejemplo, los compuestos  
20 divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 6.706.720, cedida al presente cesionario); y moduladores de las uniones comunicantes tales como conexiones; agentes anticoagulantes o antitrombóticos que incluyen aspirina, warfarina, ximelagatrán, heparinas de bajo peso molecular (tales como lovenox, enoxaparina, y dalteparina), agentes antiplaquetarios tales como bloqueantes de GPIIb/GPIIIa, (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, y tirofiban), antagonistas del receptor de tromboxano (por ejemplo, ifetroban), antagonistas de P2Y1 y P2Y12 (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina, CS-747, y combinaciones aspirina/clopidogrel), e inhibidores del Factor Xa (por ejemplo, fondaparinux); y diuréticos tales como los inhibidores del intercambio sodio-hidrógeno, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida; triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreneo, y amilorida.

30 Además, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con moduladores del perfil lipídico y agentes antiateroscleróticos que incluyen los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, AZ4522, itavastatina [Nissan/Kowa]), ZD-4522 (también conocida como rosuvastatina, atavastatina o visastatina), pravacol, inhibidores de la escualeno sintetasa, fibratos, secuestrantes de ácidos biliares (tales como Questran), niacina y combinaciones niacina/estatina, inhibidores de la lipooxigenasa, inhibidores del cotransportador ileal de  $Na^+$ /ácidos biliares, inhibidores de la ACAT1,  
35 inhibidores de la ACAT2, inhibidores dobles de la ACAT1/ACAT2, inhibidores de la proteína de transporte microsomal de triglicéridos (tales como los divulgados en las patentes de Estados Unidos n.º 5.739.135, 5.712.279 y 5.760.246), inhibidores de la absorción del colesterol (tales como Zetia®) inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (por ejemplo, CP-529414), agonistas de la PPAR-delta, agonistas de la PPAR-alfa, agonistas dobles de la PPAR-alfa/delta, agonistas del LXR-alfa, agonistas del LXR-beta, agonistas dobles del LXR alfa/beta, y moduladores de la SCAP.

45 La combinación de los compuestos de la invención con otros agentes terapéuticos puede demostrar que tiene efectos aditivos y sinérgicos. La combinación puede ser ventajosa para aumentar la eficacia de la administración o para disminuir la dosificación a fin de reducir los posibles efectos secundarios.

Los otros agentes terapéuticos citados anteriormente, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o determinadas de otra manera por el experto habitual en la materia. En los métodos de la presente  
50 invención, dicho otro u otros agentes terapéuticos se pueden administrar antes, simultáneamente, o después de la administración de los compuestos de la invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas a la cinasa p38, incluyendo afecciones mediadas por el TNF- $\alpha$ , la IL-1, y/o la IL-8, tal y como se ha descrito  
55 anteriormente. Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos tal y como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos del tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de las formulaciones farmacéuticas.

60 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar a través de cualquier medio adecuado para la afección que se va a tratar, que puede depender de la necesidad de un tratamiento de sitio específico o de la cantidad de fármaco que se va suministrar. La administración por vía tópica es generalmente preferente para enfermedades relacionadas con la piel, y el tratamiento sistémico es preferente para las afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se  
65 pueden contemplar otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos se pueden suministrar por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o en 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 infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles, acuosas o no acuosas); por vía nasal tal como mediante una pulverización para inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal tal como en forma de supositorios; o por medio de liposomas. Se pueden administrar formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos se pueden administrar en una forma adecuada para la liberación inmediata o para la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se puede conseguir con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Ejemplos de composiciones para la administración por vía tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Ejemplos de composiciones para la administración por vía oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y agentes edulcorantes o aromatizantes 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/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía oral mediante la administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, comprimidos, o liofilizados. Composiciones ilustrativas pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa, y/o ciclodextrinas. También se pueden incluir en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), y/o un copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tales como un copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). También se pueden añadir lubricantes, agentes deslizantes, aromas, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

Ejemplos de composiciones para la administración por vía nasal mediante aerosol o inhalación incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la absorción y/o la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.

Ejemplos de composiciones para la administración por vía parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, disolventes o diluyentes adecuados no tóxicos y parenteralmente aceptables, tales como: manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo el ácido oleico.

Ejemplos de composiciones para la administración por vía 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 temperatura ordinaria pero que se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

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

Los compuestos de Fórmula (I), que incluyen los compuestos descritos en los ejemplos del presente documento, se han ensayado en uno o más de los ensayos descritos a continuación y han mostrado actividad como inhibidores de las enzimas p-38 $\alpha$ / $\beta$  y del TNF- $\alpha$ .

## ENSAYOS BIOLÓGICOS

### Generación de cinasas p38

- 5 Se clonaron mediante PCR secuencias de ADNc de las isoenzimas humanas p38 $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . Estas secuencias de 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 de afinidad usando glutatión agarosa. La proteína de fusión de la p38 se activó mediante la incubación con MKK6 constitutivamente activa. La p38 activa se separó de la MKK6 mediante cromatografía de afinidad. La MKK6 constitutivamente activa se generó de acuerdo con Raingeaud et al. [*Mol. Cell. Biol.*, 1247-1255 (1996)].

### Producción de TNF- $\alpha$ por PBMC estimuladas con LPS

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

### Ensayo de la p38

- 30 Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos con fondo en V. El volumen final de ensayo fue de 60  $\mu$ l preparado a partir de tres adiciones de 20  $\mu$ l de la enzima, los sustratos (MBP y ATP) y los compuestos de ensayo en tampón de ensayo (Tris 50 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 50 mM y DTT 1 mM). La p38 activada expresada en bacterias se preincubó con los compuestos de ensayo durante 10 min antes del inicio de la reacción con los sustratos. La reacción se incubó a 25 °C durante 45 min y se detuvo con la adición de 5  $\mu$ l de EDTA 0,5 M a cada muestra. La mezcla de reacción se aspiró sobre una tira de filtro prehumedecido usando un dispositivo Skatron Micro96 Cell Harvester (Skatron, Inc.) y a continuación se lavó con PBS. Seguidamente se secó la tira de filtro en un horno microondas durante 1 min, se trató con cera de centelleo MeltiLex A (Wallac), y se realizó el recuento en un contador de centelleo Microbeta Model 1450 (Wallac). Los datos de inhibición se analizaron mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados usando Prism (Graph Pad Software). La concentración final de los reactivos en los ensayos son: ATP, 1  $\mu$ M; [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATP, 3 nM; MBP (Sigma, #M1891), 2  $\mu$ g/pocillo; p38, 10 nM; y DMSO, 0,3 %.

### Producción de TNF- $\alpha$ mediante ratones estimulados con LPS

- 45 Se inyectaron ratones (hembras Balb/c, 6-8 semanas de edad, Harlan Labs; n = 8/grupo de tratamiento) por vía intraperitoneal con 50  $\mu$ g/kg de lipopolisacárido (LPS; cepa 0111:B4 de *E. coli*, Sigma) suspendido en solución salina estéril. Al cabo de noventa minutos, se sedaron los ratones mediante la inhalación de CO<sub>2</sub>:O<sub>2</sub> y se tomó una muestra de sangre. Se separó el suero y se analizó para determinar la concentración de TNF-alfa mediante un ensayo ELISA comercial siguiendo las instrucciones del fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN).

- 50 Los compuestos de ensayo se administraron por vía oral varias veces antes de la inyección de LPS. Los compuestos se dosificaron bien en forma de suspensiones o bien en forma de soluciones en diversos vehículos o agentes solubilizantes.

## ABREVIATURAS

- 55 Para facilitar la referencia, se emplean las siguientes abreviaturas en el presente documento, incluidos los métodos de preparación y los Ejemplos que siguen:

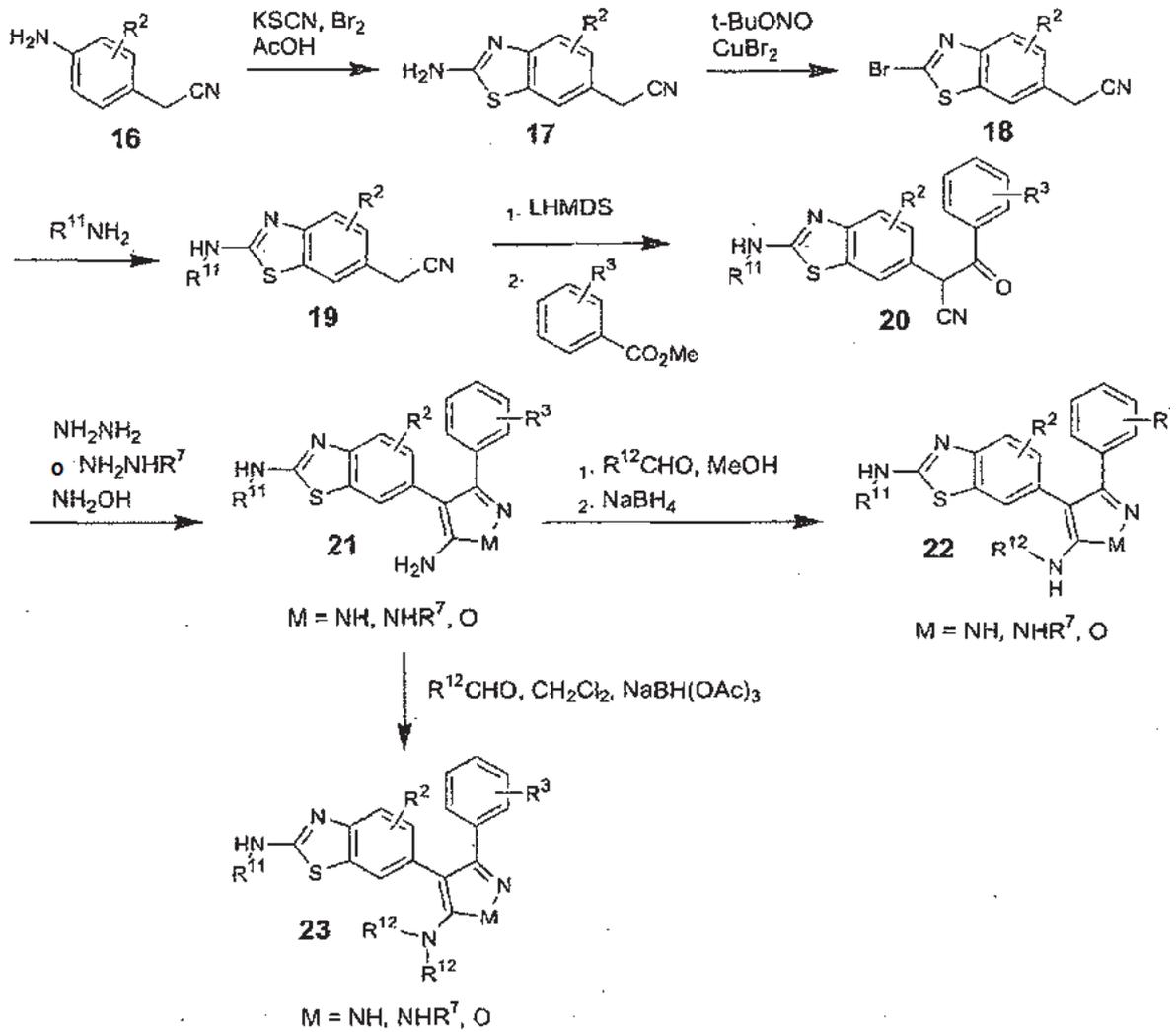
°C = grados Celsius  
 $\mu$ l = microlitro  
 anhid. = anhídrido  
 60 ac. = acuoso  
 Bn = bencilo  
 Boc = terc-butiloxicarbonilo  
 CBZ = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo  
 CO<sub>2</sub> = dióxido de carbono  
 65 d = doblete  
 DCE = 1,2-dicloroetano

	DCM = diclorometano
	dd = doblete de doblete
	DEAD = azodicarboxilato de dietilo
	DIPEA = diisopropiletilamina
5	DMF = dimetilformamida
	DMSO = dimetilsulfóxido
	EDC o EDCI = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	EtOAc = acetato de etilo
	EtOH = etanol
10	g = gramo(s)
	h = hora(s)
	HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HCl = cloruro de hidrógeno
	HOBT = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
15	HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> = carbonato potásico
	KOH = hidróxido potásico
	KOtBu = t-butóxido potásico
	l = litro
20	LCMS = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas
	LDA = diisopropilamida de litio
	LHMDS = hexametildisilazida de litio
	M = Molar
	m = multiplete
25	m-CPBA = ácido m-cloroperbenzoico
	MeOH = metanol
	mg = miligramo
	MHz = megahercio
	min = minuto(s)
30	ml = mililitro
	mmol = milimol(es)
	mol = moles
	MS = espectrometría de masas
	N = Normal
35	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> = tiosulfato sódico
	NaH = hidruro sódico
	NaOEt = etóxido sódico
	NaOH = hidróxido sódico
	NMP = N-metilpirrolidinona
40	RMN = resonancia magnética nuclear
	Pd = paladio
	Pd/C = paladio sobre carbono
	PMB = p-metoxibencilo
	POCl <sub>3</sub> = oxiclورو de fósforo
45	tiempo ret. o tR = tiempo de retención (minutos)
	TA = temperatura ambiente
	s = singlete
	sat o satd = saturado
	s = segundo(s)
50	TEA = trietilamina
	TFA = ácido trifluoroacético
	THF = tetrahidrofurano
	TMS = trimetilsililo
	X = Br, I
55	

## MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar generalmente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y con el conocimiento del experto en la materia.

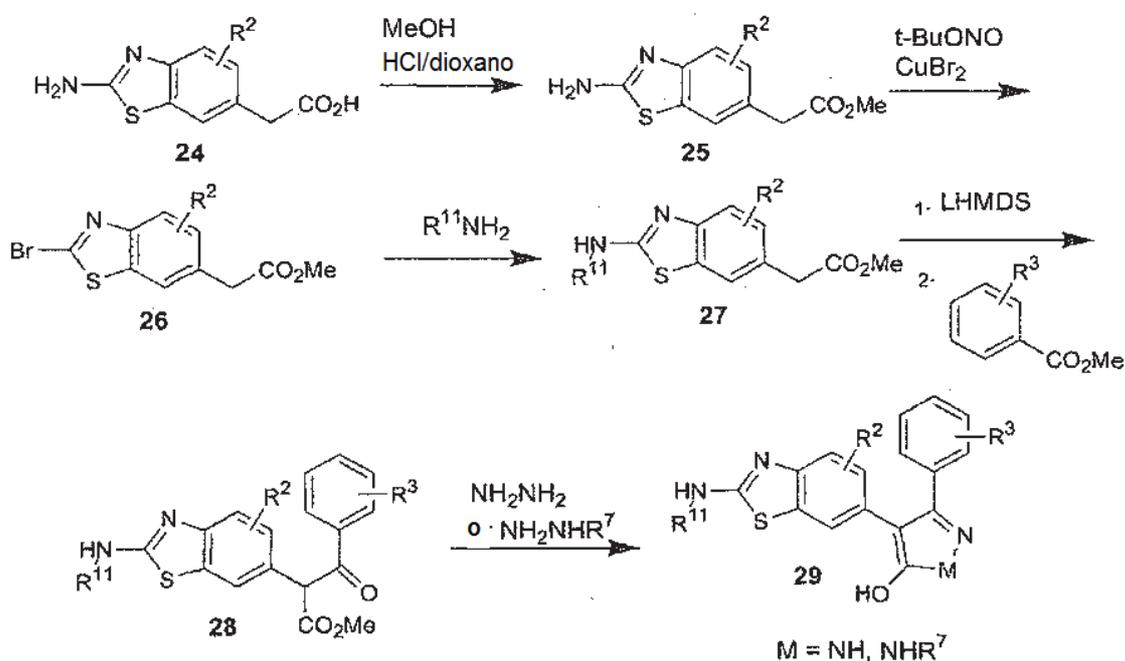
Esquema 1



La preparación del compuesto de fórmula 23 se destaca en el Esquema 3. El 2-aminobenzotiazol de fórmula 17 se prepara a partir del 4-aminofenilacetonitrilo de fórmula 16 con tiocianato potásico y bromo en ácido acético. La conversión del compuesto 17 en el compuesto de fórmula 19 se efectúa de un modo conocido en la técnica, y que se muestra previamente en el Esquema 1 para convertir el compuesto de fórmula 4 en el compuesto de fórmula 6. El tratamiento del compuesto 19 con una base fuerte, tal como LHMDS, seguida de un benzoato, da el compuesto de fórmula 20. La ciclación del compuesto 20 con hidrazina o hidroxilamina proporciona el compuesto de fórmula 21. La aminación reductora en condiciones diferentes da los compuestos de fórmulas 22 y 23.

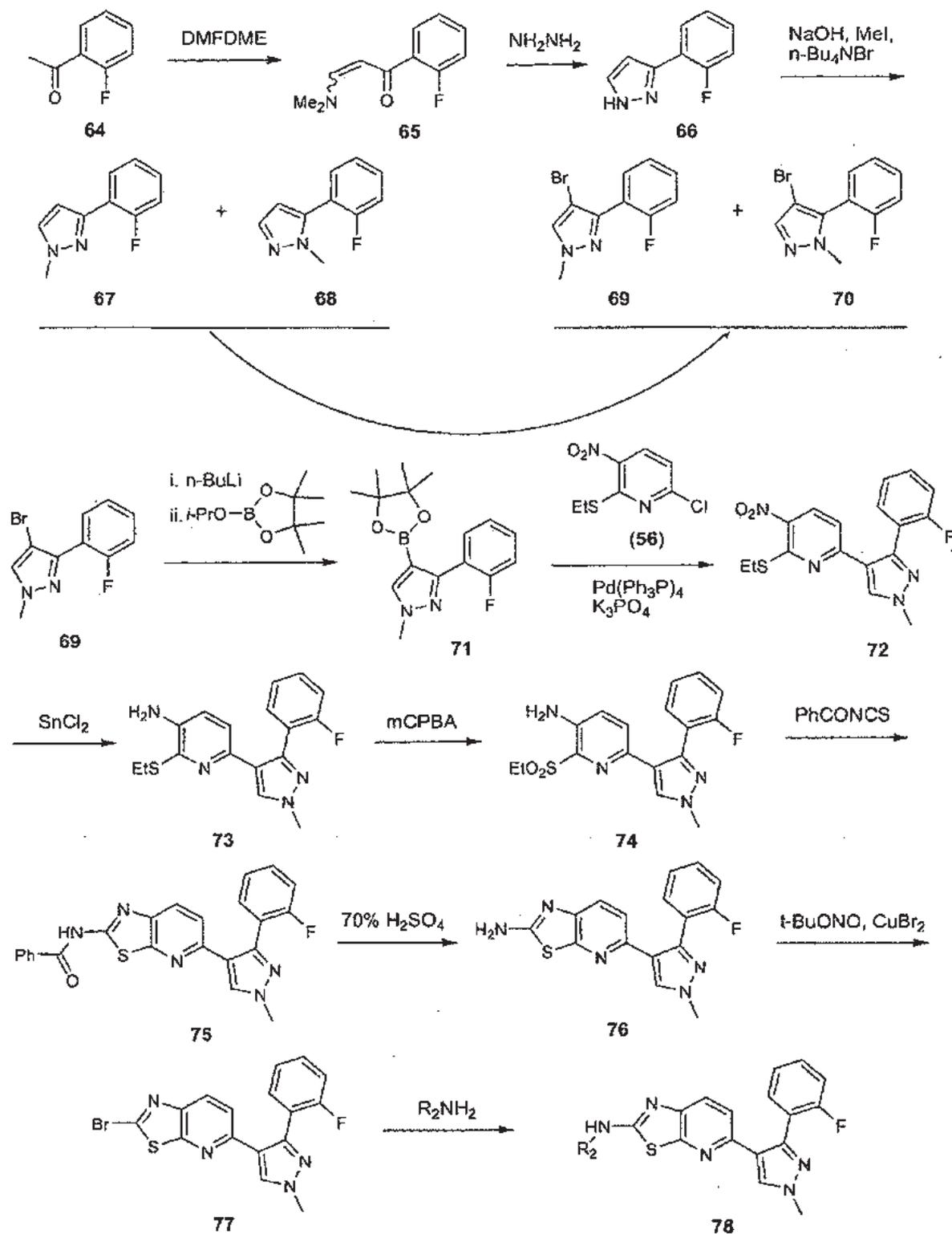
10

## Esquema 2



- 5 El compuesto de fórmula 29 se obtiene tal y como se representa en el Esquema 4. La esterificación del ácido carboxílico de fórmula 24 proporciona el compuesto de fórmula 25. La conversión del compuesto 25 en el compuesto de fórmula 28 se efectúa del mismo modo que el usado en el Esquema 3 para convertir el compuesto de fórmula 17 en el compuesto 20. La ciclación del compuesto 28 con hidrazina proporciona el compuesto de fórmula 29.

## Esquema 3



5 El Esquema 10 muestra la ruta de síntesis hasta el compuesto 78. Se trató la 2'-fluoroacetofenona (64) disponible en el mercado con DMFDMA para proporcionar el compuesto 65, que se hizo reaccionar con hidrazina para formar el compuesto 66. La N-metilación del compuesto 66 se efectuó con NaOH y MeI en presencia de  $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$  para dar una mezcla de dos isómeros 67 y 68. Sin efectuar la separación, la mezcla se hizo reaccionar con bromo para dar una mezcla de los compuestos 69 y 70. El isómero 69 se separó después de la mezcla mediante cromatografía

ultrarrápida. El tratamiento del compuesto 69 con n-BuLi, y después con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano dio el compuesto 71. La reacción del compuesto 71 con el compuesto 56 en presencia de Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> dio el compuesto 72. La nitrorreducción del compuesto 72 con SnCl<sub>2</sub> dio el compuesto 73, que se oxidó con mCPBA para dar la sulfona 74. La reacción del compuesto 74 con isotiociano de benzoilo y una posterior hidrólisis ácida de la amida 75 llevó a la formación del compuesto 76. El aminoazabenzotiazol 76 se convirtió en el bromoazabenzotiazol 77 con nitrito de t-butilo y CuBr<sub>2</sub>. Se obtuvieron análogos del compuesto 78 mediante tratamiento del compuesto 77 con aminas.

### Ejemplos

En los ejemplos siguientes, los tiempos de retención de la HPLC se determinaron usando las siguientes condiciones: columna Ballistic YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, con un sistema disolvente binario en el que el disolvente A = 10 % de metanol, 90 % de agua, 0,2 % de ácido fosfórico; y el disolvente B = 90 % de metanol, 10 % de agua, y 0,2 % de ácido fosfórico; velocidad de flujo = 4 ml/min, tiempo del gradiente lineal = 4 min, % inicial de B = 0; % final de B = 100.

Los análisis de LCMS se efectuaron usando las siguientes condiciones: columna Waters Xterra 5 μM 4,6 x 30 mm, con un sistema disolvente binario en el que el disolvente A = 10 % de metanol, 90 % de agua, 0,1 % de ácido trifluoroacético; y el disolvente B = 90 % de metanol, 10 % de agua, y 0,1 % de ácido trifluoroacético; velocidad de flujo = 4 ml/min, tiempo del gradiente lineal = 2 min, % inicial de B = 0; % final de B = 100.

Las purificaciones mediante HPLC preparativa de fase inversa se efectuaron usando las siguientes condiciones: columna Ballistic YMC S5 ODS 20 x 100 mm, con un sistema disolvente binario en el que el disolvente A = 10 % de metanol, 90 % de agua, 0,1 % de trifluoroacético; y el disolvente B = 90 % de metanol, 10 % de agua, y 0,1 % de ácido trifluoroacético; velocidad de flujo = 20 ml/min, tiempo del gradiente lineal = 10 min, % inicial de B = 20; % final de B = 100.

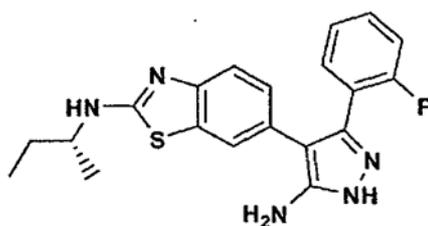
Las cantidades de disolvente para los anteriores tiempos de retención de HPLC, purificaciones por HPLC y análisis por LCMS se dan basadas en volumen.

Todos los reactivos se adquirieron a fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario. Todas las reacciones se efectuaron en atmósfera de argón. Las reacciones llevadas a cabo en medio acuoso se efectuaron en atmósfera ambiente, a menos que se indique lo contrario. Los rendimientos se dan en % molar.

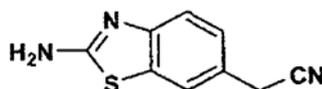
## Parte experimental

### EJEMPLO 1

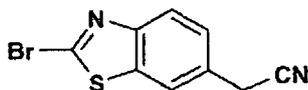
#### 6-(5-Amino-3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-(R)-sec-butilbenzo[d]tiazol-2-amina



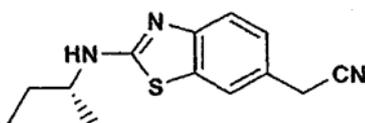
#### 1. 2-(2-Aminobenzo[d]tiazol-6-il)acetonitrilo



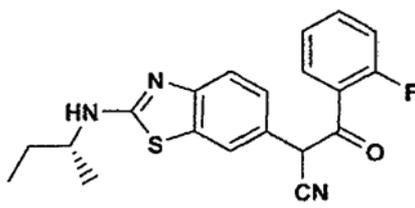
A una solución de 2-(4-aminofenil)acetonitrilo (6,00 g, 45,4 mmol) en AcOH (70 ml) se añadió tiocianato potásico (17,6 g, 181 mmol) a TA en una porción. La mezcla se agitó a TA hasta que llegó a ser una solución transparente. A esta solución se añadió después una solución de bromo (2,3 ml, 44,9 mmol) en AcOH (30 ml) a TA durante 1 h. La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h. El precipitado que se formó durante la reacción se recogió mediante filtración con succión, y después se suspendió en agua (100 ml). El valor de pH de la suspensión acuosa se ajustó a 8 con hidróxido amónico concentrado. El producto insoluble (7,39 g, 86 % de rendimiento) se recogió en forma de un sólido amarillo pálido mediante filtración con succión y se secó sobre Drierite® al vacío a 65 °C.

**2. 2-(2-Bromobenzo[d]tiazol-6-il)acetonitrilo**

5 A una mezcla de bromuro de cobre (II) (7,63 g, 34,3 mmol) y nitrito de t-butilo (5,3 ml, 44,6 mmol) en acetonitrilo (120 ml) se añadió 2-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-il)acetonitrilo (5,00 g, 26,4 mmol) a 0 °C en una porción. La mezcla resultante se agitó a TA durante 6 h antes de verterla sobre una mezcla de agua (120 ml) y acetato de etilo (300 ml). La mezcla de reacción total se agitó a TA durante 15 min. El material insoluble se retiró mediante filtración con succión a través de Celite® 545. La capa orgánica del filtrado se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. La evaporación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título (5,53 g, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color tostado.

**3. (R)-2-(2-(sec-Butilamino)benzo[d]tiazol-6-il)acetonitrilo**

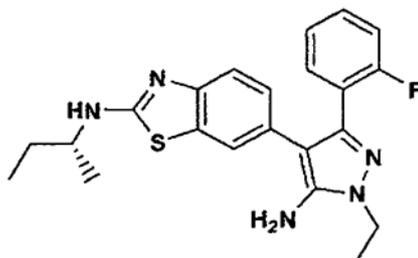
15 Se calentó una mezcla de 2-(2-bromobenzo[d]tiazol-6-il)acetonitrilo (2,00 g, 7,90 mmol) y (R)-sec-butilamina (4,0 ml, 39,4 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) a 135 °C en un recipiente hermético durante 3,5 h. El exceso de (R)-sec-butilamina y 1,4-dioxano se retiró al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt (150 ml), se lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (dos veces) y salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El compuesto del título (1,35 g, 70 % de rendimiento) se aisló en forma de un aceite naranja claro mediante ISCO (40 % de AcOEt/hexano).

**3. 2-(2-((R)-sec-Butilamino)benzo[d]tiazol-6-il)-3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo**

25 A una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 35,3 ml) en THF (60 ml) se añadió una solución de (R)-2-(2-(sec-butilamino)benzo[d]tiazol-6-il)acetonitrilo (3,74 g, 15,2 mmol) en THF (60 ml) a -78 °C durante 40 min. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 10 min antes de añadir una solución de 2-fluorobenzoato de metilo (2,5 ml, 19,6 mmol) en THF (15 ml) durante 5 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después a TA durante 3 h antes de verterla en agua enfriada con hielo (100 ml). Tras ajustar su valor de pH a 9 con HCl 6 N, la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 60 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. La solución se concentró al vacío, y el residuo se sometió a ISCO (2 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar una mezcla (4,09 g) del compuesto del título y el material de partida en una proporción de 1:1.

**4. 6-(5-Amino-3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-(R)-sec-butilbenzo[d]tiazol-2-amina**

40 A una solución de 2-(2-((R)-sec-butilamino)benzo[d]tiazol-6-il)-3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo (aproximadamente un 50 % de pureza, 2,00 g) en AcOH glacial (30 ml) y EtOH (15 ml) se añadió hidrazina anhidra (1,7 ml, 54 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 16 h. Una vez enfriada hasta TA, la mezcla se diluyó con agua (50 ml), se basificó con hidróxido amónico concentrado hasta pH 8, y se extrajo con AcOEt (3 x 40 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El compuesto del título (0,518 g, 18 % de rendimiento total de las dos etapas) se aisló mediante cromatografía ultrarrápida (5 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). (M + H)<sup>+</sup> = 369,37.

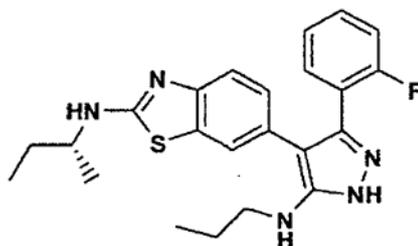
**EJEMPLO 2****6-(5-Amino-1-etil-3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-(R)-sec-butilbenzo[d]tiazol-2-amina**

5

Una mezcla de oxalato de etilhidrazina (0,306 g, 2,04 mmol) y trietilamina (0,34 ml, 2,44 mmol) en EtOH (2 ml) se agitó a TA durante 30 min antes de añadir sucesivamente 2-(2-((R)-sec-butilamino)benzo[d]tiazol-6-il)-3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo (ejemplo 4) (aproximadamente un 50 % de pureza, 0,150 g) y AcOH glacial (4 ml). La mezcla de reacción total se calentó a 80 °C durante 16 h. Una vez enfriada hasta TA, la mezcla se diluyó con agua, se basificó con hidróxido amónico concentrado hasta pH 8, y se extrajo con AcOEt (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El compuesto del título (7,5 mg, 3,3 % de rendimiento total de las dos etapas) se aisló en forma de un sólido blanco mediante HPLC preparativa y posterior cromatografía ultrarrápida (45 % AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); 98 % de pureza mediante LCMS, (M + H)<sup>+</sup> = 409,52.

10

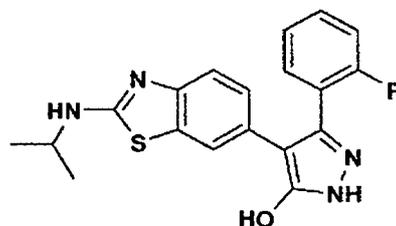
15

**EJEMPLO 3****N-(R)-sec-Butil-6-(3-(2-fluorofenil)-5-(propilamino)-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina**

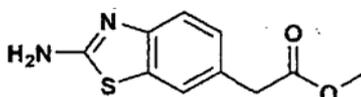
20

Una mezcla de 6-(5-amino-3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-(R)-sec-butilbenzo[d]tiazol-2-amina (ejemplo 4) (0,100 g, 0,262 mmol) y propionaldehído (34 μl, 0,47 mmol) en metanol (2 ml) se agitó a TA durante 4,5 h antes de añadirle NaBH<sub>4</sub> (54 mg, 1,43 mmol). La mezcla total se agitó a TA durante 1 h antes de inactivarla con agua (2 ml). La mezcla se diluyó con AcOEt (50 ml), se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se concentró al vacío. El compuesto del título (12,5 mg, 11 % de rendimiento) se aisló en forma de un sólido blanco mediante HPLC preparativa y posterior cromatografía ultrarrápida (65 % AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); 98 % de pureza mediante LCMS, (M + H)<sup>+</sup> = 424,20.

25

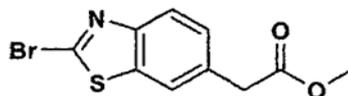
**EJEMPLO 4****3-(2-Fluorofenil)-4-(2-(isopropilamino)benzo[d]tiazol-6-il)-1H-pirazol-5-ol**

35

**1. 2-(2-Aminobenzo[d]tiazol-6-il)acetato de metilo**

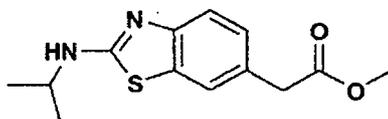
Una mezcla de ácido 2-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-il)acético (95 %, 10,0 g, 45,6 mmol), metanol (50 ml), HCl 4 N/1,4-dioxano (12,0 ml, 48,0 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se calentó a 75 °C durante 9 h y después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua (50 ml) y se basificó hasta pH 9 con una solución de NaOH 1 N. El compuesto del título (8,19 g, 81 % de rendimiento) se recogió en forma de un sólido amarillo pálido mediante filtración con succión y se secó sobre al vacío a 50 °C.

## 2. 2-(2-Bromobenzo[d]tiazol-6-il)acetato de metilo



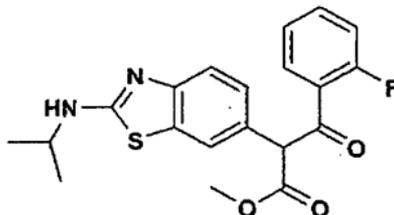
El compuesto del título se preparó del mismo modo que el 2-(2-bromobenzo[d]tiazol-6-il)acetonitrilo (Ejemplo 1, etapa 2).

## 3. 2-(2-Isopropilamino)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de metilo



El compuesto del título se preparó del mismo modo que el (R)-2-(2-(sec-butilamino)benzo[d]tiazol-6-il)acetonitrilo (Ejemplo 1, etapa 3).

## 4. 3-(2-Fluorofenil)-2-(2-(isopropilamino)benzo[d]tiazol-6-il)-3-oxopropanoato de metilo



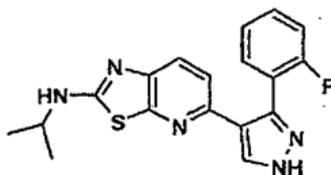
A una solución de bis(trimetililil)amida de litio (1,0 M en THF, 15,1 ml) en THF (30 ml) se añadió una solución de 2-(2-isopropilamino)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de metilo (1,60 g, 6,05 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C durante 40 min. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 15 min antes de añadirle una solución de 2-fluorobenzoato de metilo (1,08 ml, 8,48 mmol) en THF (10 ml) durante 5 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después a TA durante 3 h antes de verterla en agua enfriada con hielo (100 ml). Tras ajustar su valor de pH a 9 con HCl 6 N, la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 40 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. La evaporación del disolvente al vacío dio el compuesto del título (2,81 g) en forma de un sólido naranja amarillento. Este producto tenía un 63 % de pureza mediante LMCS, pero se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## 5. 3-(2-Fluorofenil)-4-(2-(isopropilamino)benzo[d]tiazol-6-il)-1H-pirazol-5-ol

A una solución de 3-(2-fluorofenil)-2-(2-(isopropilamino)benzo[d]tiazol-6-il)-3-oxopropanoato de metilo (63 % pureza, 0,260 g) en AcOH glacial (4 ml) y EtOH (2 ml) se añadió hidrazina anhidra (0,18 ml, 5,73 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 4 h. Una vez enfriada hasta TA, la mezcla se diluyó con agua (40 ml), se basificó con hidróxido amónico concentrado hasta pH 8, y se extrajo con AcOEt (3 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El compuesto del título (55,0 mg, 27 % de rendimiento total de las dos etapas) se aisló mediante ISCO (8 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). (M + H)<sup>+</sup> = 369,21.

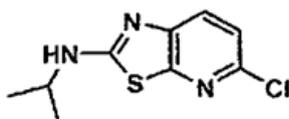
## EJEMPLO 5

## 5-(3-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-isopropiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina



5

## 1. 5-Cloro-N-isopropiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina



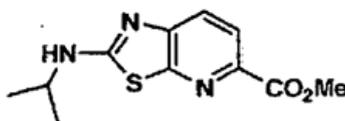
10

A una solución de 2,6-dicloropiridin-3-amina (3,71 g, 22,8 mmol, 1,0 eq.) e isotiocianato de isopropilo (2,5 ml, 23,5 mmol, 1,0 eq.) en DMF (57 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió NaH (95 % en aceite mineral, 0,77 g, 30,5 mmol, 1,3 eq.). Al cabo de 10 min, se retiró el baño frío, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se calentó a 68 °C durante la noche. Tras enfriar hasta 0 °C, se añadieron isotiocianato de isopropilo (1,5 ml) y NaH (0,44 g) y se reanudó el calentamiento. Al cabo de 7,25 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. A 0 °C, se añadieron HCl (1 N), agua y EtOAc, y se agitó la mezcla de reacción. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. La trituración con Et<sub>2</sub>O dio la 5-cloro-N-isopropiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina en forma de un sólido blanco (3,43 g, 66 % de rendimiento).

15

20

## 2. 2-(Isopropilamino)tiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo

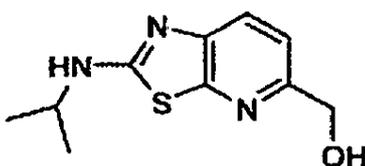


25

Una solución de 5-cloro-N-isopropiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (2,06 g, 9,05 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,2084 g, 0,928 mmol, 0,1 eq.), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,3775 g, 0,915 mmol, 0,1 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,90 g, 13,7 mmol, 1,5 eq.) en MeOH (24 ml) y DMF (12 ml) se agitó en atmósfera de CO dentro de una bomba (0,29 MPa) a 92 °C durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera y LiCl acuoso al 10 %, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (10:0,1) como eluyente dio el 2-(isopropilamino)tiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco (1,67 g, 74 % de rendimiento).

30

## 3. 2-(Isopropilamino)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)metanol



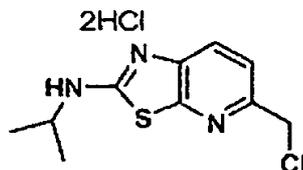
35

A una solución de 2-(isopropilamino)tiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (1,67 g, 6,64 mmol, 1,0 eq.) en THF (17 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió LAH (1 M, THF; 10 ml, 10 mmol, 1,5 eq.) Al cabo de 2,25 h, se añadieron EtOAc y hielo, el baño frío se retiró, y la solución se agitó hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (10:0,4) como eluyente dio el 2-(isopropilamino)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)metanol en forma de un sólido blanco (1,25 g, 84 % de rendimiento).

40

45

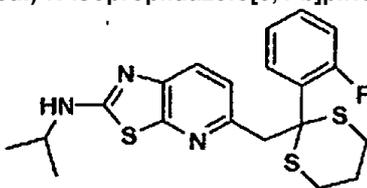
#### 4. Diclorhidrato de 5-(clorometil)-N-isopropiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina



5 A una solución de 2-(isopropilamino)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)metanol (0,71 g, 3,18 mmol, 1,0 eq.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11 ml) en atmósfera de nitrógeno a  $0^\circ\text{C}$  se añadió  $\text{SOCl}_2$  (1,0 ml, 13,7 mmol, 4,3 eq.). Al cabo de 5 min, el baño frío se retiró, y la solución se agitó hasta temperatura ambiente durante 10 min y después se calentó a reflujo durante 2,75 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el diclorhidrato de 5-(clorometil)-N-isopropiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina en forma de un sólido blanco (0,90 g, 90 % rendimiento).

10

#### 5. 5-((2-(2-Fluorofenil)-1,3-ditian-2-il)metil)-N-isopropiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina

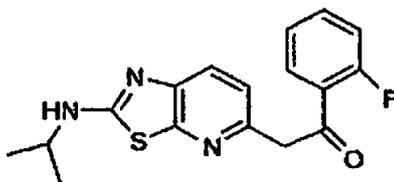


15 A una solución de 2-(2-fluorofenil)-1,3-ditiano (2,72 g, 12,7 mmol, 4,4 eq.) en THF (65 ml) en atmósfera de nitrógeno a  $0^\circ\text{C}$  se añadió n-BuLi (1,6 M/hexano; 7,4 ml, 11,8 mmol, 4,1 eq.) durante 0,5 h. Al cabo de otra 0,5 h, el baño a  $0^\circ\text{C}$  se retiró y se sustituyó por un baño a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió en porciones el diclorhidrato de 5-(clorometil)-N-isopropiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (0,90 g, 2,86 mmol, 1,0 eq) después de 15 min, y la reacción se agitó durante 1,5 h. Se añadieron hielo, EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y se retiró el baño a  $-78^\circ\text{C}$ . Tras agitar hasta temperatura ambiente, las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y después  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (40:1) como eluyente dio el 5-((2-(2-fluorofenil)-1,3-ditian-2-il)metil)-N-isopropiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina en forma de un sólido amarillo (0,95 g, 79 % de rendimiento).

20

#### 6. 1-(2-Fluorofenil)-2-(2-(isopropilamino)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)etanona

25



30 A una solución de 5-((2-(2-fluorofenil)-1,3-ditian-2-il)metil)-N-isopropiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (0,61 g, 1,45 mmol), 1,0 eq.) en MeOH (73 ml) y agua (6 ml) se añadieron HgO (0,83 g, 3,83 mmol, 2,6 eq.) y  $\text{HgCl}_2$  (1,83 g, 6,74 mmol, 4,6 eq.). Tras agitar durante 15 min, la solución se calentó a reflujo durante otros 15 min y se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se retiró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. Se añadieron acetona (7 ml), agua (0,1 ml, 5,56 mmol, 3,8 eq.) y  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0,0342 g, 0,180 mmol, 0,1 eq.) y la reacción se agitó durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (15:0,1) como eluyente dio la 1-(2-fluorofenil)-2-(2-(isopropilamino)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)etanona en forma de un sólido amarillo (0,1994 g, 42 % de rendimiento).

35

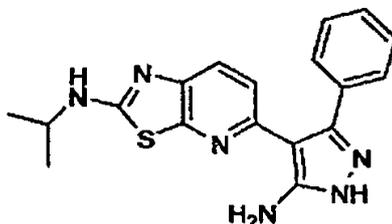
#### 40 7. 5-(3-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-isopropiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina

45 A una solución de 1-(2-fluorofenil)-2-(2-(isopropilamino)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)etanona (0,0403 g, 0,122 mmol, 1,0 eq.) en DMF/DMA (1,0 ml) se calentó en atmósfera de nitrógeno a  $80^\circ\text{C}$  durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en EtOH (0,5 ml). Se añadió hidrazina (0,1 ml, 3,19 mmol, 26,1 eq.), y la reacción se dejó reposar durante 2,75 h y después se concentró al vacío. Se añadió MeOH al residuo, y la mezcla se sometió a un sistema Autoprep. Se recogieron las fracciones apropiadas y se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (s). Después la solución se concentró al vacío no hasta sequedad y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para dar la 5-(3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-isopropiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina en forma de un sólido amarillo

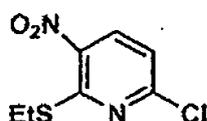
claro (0,0125 g, 29 % de rendimiento). LC/MS (MH) = 354,26.

## EJEMPLO 6

### 5 5-(5-Amino-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-N-isopropiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina

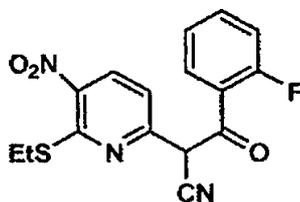


#### 1. 6-Cloro-2-(etiltio)-3-nitropiridina



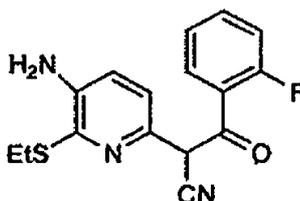
A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (2,24 g, 11,6, 1,0 eq.) y EtSH (0,86 ml, 11,6 mmol, 1,0 eq.) en THF (60 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió NaH (95 %; 0,33 g, 13,1 mmol, 1,1 eq.). Al cabo de 2,25 h, la solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, y se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua, y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc (10:0,05) como eluyente dio la 6-cloro-2-(etiltio)-3-nitropiridina en forma de un sólido amarillo (1,34 g, 53 %).

#### 2. 2-(6-(Etiltio)-5-nitropiridin-2-il)-3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo



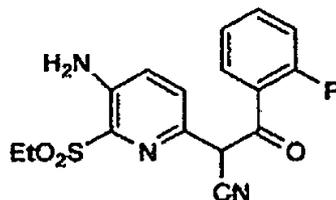
A una solución de 3-(3-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo (1,21 g, 7,42 mmol, 1,2 eq.) en DMF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió NaH (95 %; 0,37 g, 14,6 mmol, 2,4 eq.). Al cabo de 1,25 h, se añadió una solución de 6-cloro-2-(etiltio)-3-nitropiridina (1,34 g, 6,13 mmol, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) durante 10 min. Al cabo de 0,5 h, la reacción se calentó hasta 70 °C durante 1,5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc (2:1) como eluyente dio el 2-(6-(etiltio)-5-nitropiridin-2-il)-3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido amarillo (0,40 g, 19 %).

#### 3. 2-(5-Amino-6-(etiltio)piridin-2-il)-3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo



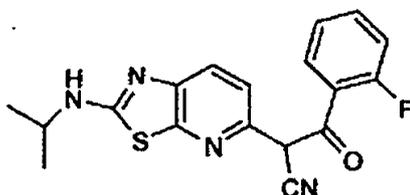
A una solución de 2-(6-(etiltio)-5-nitropiridin-2-il)-3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo (0,40 g, 1,16 mmol, 1,0 eq.) y SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (1,35 g, 5,98 mmol, 5,2 eq.) en EtOAc (30 ml) se calentó a reflujo durante 0,75 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. A 0 °C, se añadió NaOH (1 N, 15 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (10:0,2) como eluyente dio el 2-(5-amino-6-(etiltio)piridin-2-il)-3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido marrón claro (0,1933 g, 53 %).

#### 4. 2-(5-Amino-6-(etilsulfonil)piridin-2-il)-3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo



- 5 A una solución de 2-(5-amino-6-(etiltio)piridin-2-il)-3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo (0,30 g, 0,951 mmol, 1,0 eq.) en THF (32 ml) a 0 °C se añadió MCPBA (0,49 g, 2,84 mmol, 3,0 eq.) Al cabo de 20 min, la solución se concentró al vacío y se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadió tiosulfato sódico acuoso al 5 %, y la solución se agitó durante 5 min. Después se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la solución se agitó durante 5 min. Tras la separación de las capas, la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el 2-(5-amino-6-(etilsulfonil)piridin-2-il)-3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido bermellón que se llevó a la etapa siguiente sin purificación.

#### 5. 3-(2-Fluorofenil)-2-(2-(isopropilamino)tiазolo[5,4-b]piridin-5-il)-3-oxopropano-nitrilo



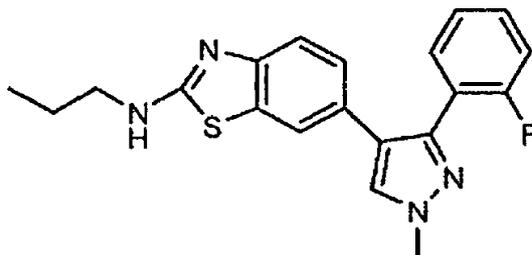
- 15 A una solución de 2-(5-amino-6-(etilsulfonil)piridin-2-il)-3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo (supuesto 0,951 mmol, 1,0 eq.) y iPrNCS (0,15 ml, 1,43 mmol, 1,5 eq.) en DMF (4,8 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió NaH (95 %; 0,0982 g, 3,89 mmol, 4,1 eq.). Al cabo de 0,75 h, el baño frío se retiró y la reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 0,5 h. A 0 °C, se añadieron iPrNCS (0,1 ml) y NaH (0,050 g) y se agitó durante 0,25 h. Se retiró el baño frío, y la reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante la noche. A 0 °C, se añadieron agua y EtOAc, y se separaron. La capa acuosa se lavó con EtOAc (2x). La capa acuosa se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (100:1) como eluyente dio el 3-(2-fluorofenil)-2-(2-(isopropilamino)tiазolo[5,4-b]piridin-5-il)-3-oxopropano-nitrilo en forma de un sólido bermellón (0,10 g, 29 %).

#### 6. 5-(5-Amino-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-N-isopropiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina

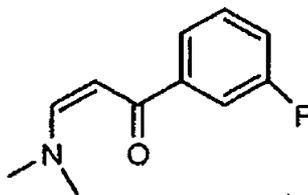
- 30 A una solución de 3-(2-fluorofenil)-2-(2-(isopropilamino)tiазolo[5,4-b]piridin-5-il)-3-oxopropano-nitrilo (0,10 g, 0,282 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (1 ml) y HOAc (2 ml) a 0 °C, se añadió hidrazina (0,1 ml, 3,19 mmol, 11,3 eq.). Al cabo de 10 min, se retiró el baño frío, y la mezcla de reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 10 min. Seguidamente se calentó a 88 °C durante 5 h y a 100 °C durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente y después hasta 0 °C, se añadió agua y después NH<sub>4</sub>OH acuoso concentrado hasta que el pH llegó a 10, mediante papel de tornasol. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. Se añadió MeOH al residuo, y la mezcla se sometió a un sistema Autoprep. Se recogieron las fracciones apropiadas y se añadió NaHCO<sub>3</sub> (s). Después la solución se concentró al vacío no hasta sequedad y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar la 5-(5-amino-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-N-isopropiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina en forma de un sólido amarillo claro (0,0014 g, 1,3 % de rendimiento). LC/MS (MH) = 369,14.

#### 40 EJEMPLO 7

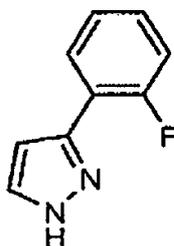
##### 6-(3-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-propilbenzo[d]tiазol-2-amina



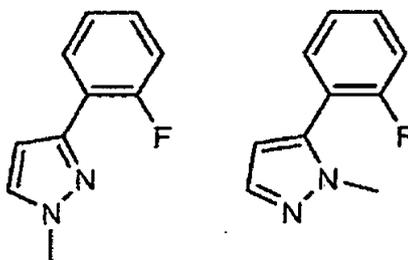
45

**1. (Z)-3-(Dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)prop-2-en-1-ona**

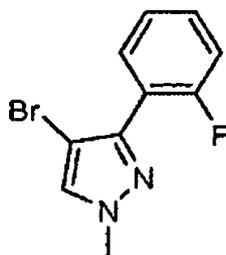
5 Una solución de 1-(3-fluorofenil)etanona (21,38 g, 154,8 mmol, 1,0 eq.) en DMF/DMA (150 ml) se calentó en atmósfera de nitrógeno a 95 °C durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar la (Z)-3-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)prop-2-en-1-ona en forma de un aceite rojo (30,70 g, 100 % de rendimiento).

**10 2. 3-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol**

15 A una solución de (Z)-3-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (10,30 g, 53,3 mmol, 1,0 eq.) en etanol (180 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió hidrazina (10,0 ml, 318,6 mmol, 6,0 eq.). Al cabo de 10 min, se retiró el baño frío, y la mezcla de reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante la noche. A continuación se concentró al vacío para dar el 3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol en forma de un aceite (8,62 g, 100 % de rendimiento).

**3. 3-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol y 5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol**

20  
25  
30 A una solución de 3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol (8,62 g, 53,2 mmol, 1,0 eq.) en metanol (133 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadieron yodometano (4,3 ml, 68,9 mmol, 1,3 eq.), NaOH (ac. 6 N, 34 ml, 204,0 mmol, 3,8 eq.) y nBu<sub>4</sub>NBr (0,68 g, 2,11 mmol, 0,04 eq.). Después se retiró el baño frío, y la mezcla de reacción se agitó hasta temperatura ambiente. Al cabo de 6,5 h, se añadió yodometano (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadieron más yodometano (4 ml) y NaOH (ac., 6 N, 20 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después se concentró al vacío no hasta sequedad, se diluyó con EtOAc y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc (15:2) como eluyente dio una mezcla de 3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol y 5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol (6,78 g, 72 % de rendimiento).

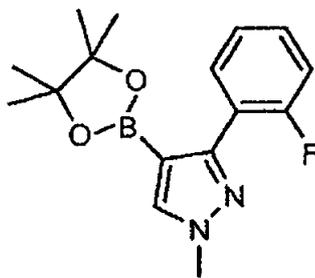
**4. 4-Bromo-3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol**

35

A una solución de una mezcla de 3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol y 5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol (6,77 g, 38,4 mmol, 1,0 eq.) en cloroformo (10 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se añadió una solución de bromo (2,0 ml, 39,0 mmol, 1,0 eq.) en cloroformo (5 ml) durante 10 min. Al cabo de 50 min, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío.

5 La cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc (10:1) como eluyente dio el 4-bromo-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol en forma de un sólido blanco (2,70 g, 28 % de rendimiento), una mezcla (0,65 g, 7 % de rendimiento) y el 4-bromo-3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol en forma de un sólido blanco (5,94 g, 61 % de rendimiento).

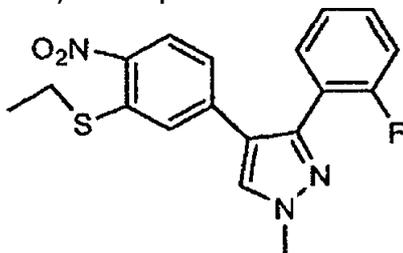
10 **5. 3-(2-Fluorofenil)-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol**



15 A una solución de 4-bromo-3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol (3,03 g, 11,9 mmol, 1,0 eq.) en THF (40 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78 °C se añadió nBuLi (hexano, 2,5 M, 5,3 ml, 13,2 mmol, 1,1 eq.) durante 10 min. Al cabo de 45 min, se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,7 ml, 13,2 mmol, 1,1 eq.). Al cabo de 1 h 45 min, se añadieron NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y EtOAc. Se retiró el baño frío, y la mezcla de reacción se agitó hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc (3:1) como eluyente dio el

20 3-(2-fluorofenil)-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en forma de un sólido blanco (1,83 g, 51 % de rendimiento).

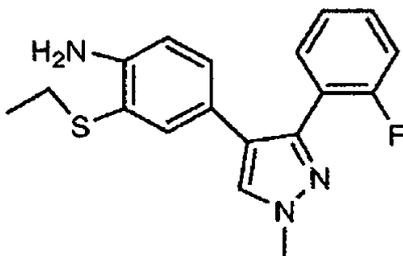
**6. 4-(3-(Etiltio)-4-nitrofenil)-3-(2-fluorofenil)-1-metil-pirazol**



25 Una solución de (5-cloro-2-nitrofenil)(etil)sulfano (0,1267 g, 0,579 mmol, 1,00 eq.) y 3-(2-fluorofenil)-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,2148 g, 0,711 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (3,3 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadieron Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,0365 g, 0,0316 mmol, 0,05 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso, 2 M, 0,58 ml, 1,16 mmol, 2,0 eq.) y EtOH (0,42 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc (2:1) como eluyente dio el

30 4-(3-(etiltio)-4-nitrofenil)-3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol en forma de un sólido amarillo (0,1421 g, 68 % de rendimiento).

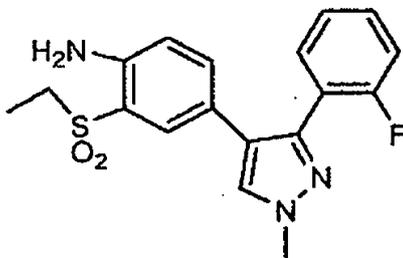
35 **7. 2-(Etiltio)-4-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina**



40 A una solución de 4-(3-(etiltio)-4-nitrofenil)-3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol (2,87 g, 8,01 mmol, 1,00 eq.) y SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (9,05 g, 40,1 mmol, 5,0 eq.) en EtOAc (200 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Tras enfriar hasta

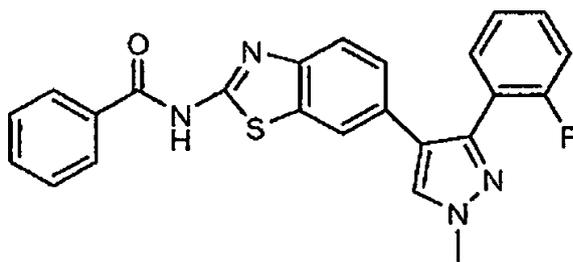
temperatura ambiente, la solución se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para dar la 2-(etiltio)-4-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina en forma de un sólido amarillo (2,31 g, 88 % de rendimiento).

5 **8. 2-(Etilsulfonil)-4-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina**



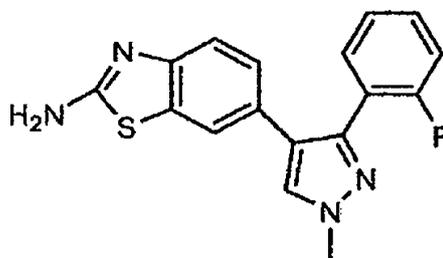
10 A una solución de 2-(etiltio)-4-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (1,00 g, 3,04 mmol, 1,0 eq.) en THF (100 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió MCPBA (77 %, 1,60 g, 9,27 mmol, 3,05 eq.) Al cabo de 3 h y 15 min, se añadieron tiosulfato sódico al 5 % y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y la solución se agitó durante 10 min. Se añadió después  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x), y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. La trituración con EtOAc dio la 2-(etilsulfonil)-4-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina en forma de un sólido de color tostado claro (0,94 g, 85 % de rendimiento).

15 **9. N-(6-(3-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)benzamida**



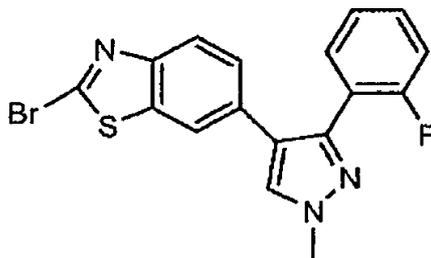
20 A una solución de 2-(etilsulfonil)-4-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (1,04 g, 2,89 mmol, 1,0 eq.) en THF en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió isotiocianato de benzoilo (0,47 ml, 3,50 mmol, 1,2 eq.) Se retiró el baño frío, y la mezcla de reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se calentó hasta 70 °C durante 6 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. La trituración con EtOAc dio la N-(6-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)benzamida en forma de un sólido de color tostado claro (1,05 g, 85 % de rendimiento).

25 **10. (6-(3-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amina**



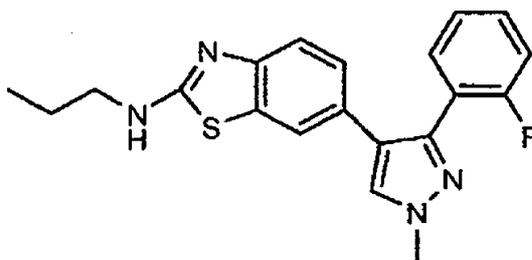
30 Una solución de N-(6-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)benzamida (0,36 g, 0,838 mmol, 1,0 eq.) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  acuoso al 70 % (4,2 ml) se calentó a 105 °C durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a agua. A 0 °C, se añadieron NaOH acuoso al 30 % y después NaOH sólido hasta pH ~ 13, mediante papel de tornasol. El precipitado se lavó con agua y se secó para dar la (6-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amina en forma de un sólido de color tostado (0,1493 g, 55 % de rendimiento).

## 11. 2-Bromo-6-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol



5 Un solución de  $\text{CuBr}_2$  (0,3251 g, 1,46 mmol, 1,3 eq.) en acetonitrilo (8 ml) se purgó con  $\text{N}_2$  durante 20 min. A 0 °C, se añadieron nitrito de t-butilo (0,21 ml, 1,77 mmol, 1,5 eq.) y (6-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina (0,2578 g, 1,15 mmol, 1,0 eq.). Al cabo de 15 min, el baño frío se retiró, y la mezcla de reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante la noche. Después se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente dio el 2-bromo-6-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol en forma de una espuma amarilla (0,1584 g, 35 % de rendimiento).

## 12. (6-(3-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)N-propilbenzo[d]tiazol-2-amina

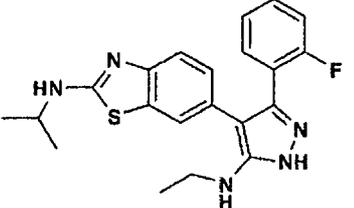
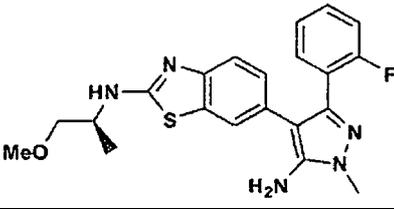
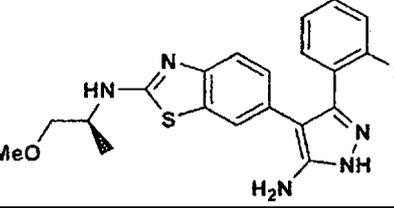
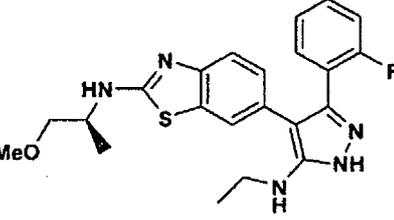
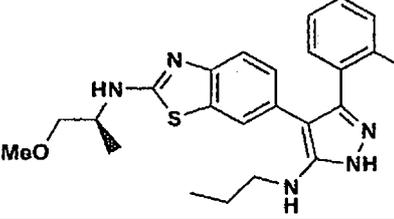
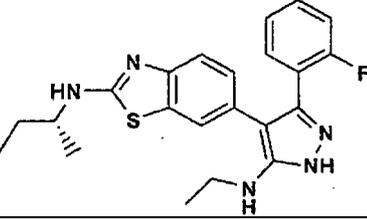
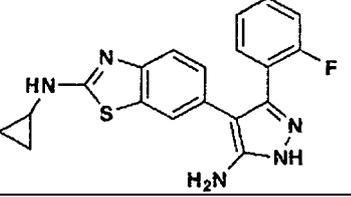


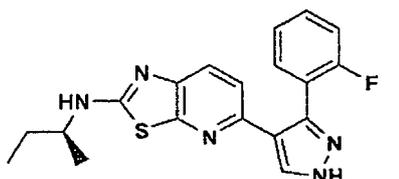
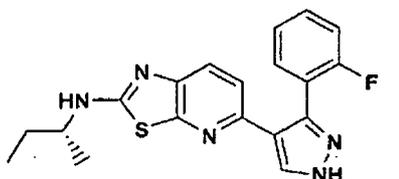
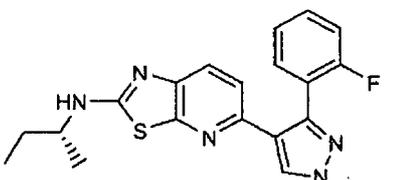
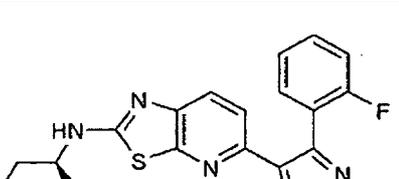
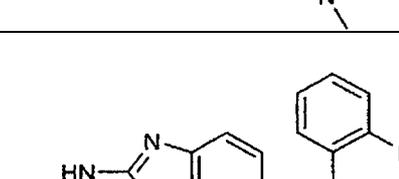
20 Una solución de 2-bromo-6-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol (0,0294 g, 0,0755 mmol, 1,0 eq.) y n-propilamina (0,1 ml, 1,22 mmol, 16,1 eq.) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se calentó a 75 °C durante 3 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para dar la (6-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-propilbenzo[d]tiazol-2-amina en forma de un sólido de color tostado claro (0,0270 g, 97 % de rendimiento). LC/MS (MH) = 368,16.

25

Tabla 1

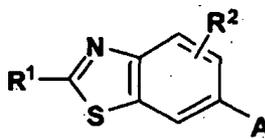
Compuesto	Estructura	(M + H) <sup>+</sup>
1		368,20
2		424,19

3		396,25
4		412,22
5		397,22
6		426,31
7		440,33
8		410,20
9		366,15

10		368,14
11		368,16
12		382,15
13		382,13
14		398,15

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



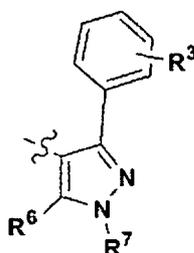
I

un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> es -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (R)-NH-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (S)-NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (R)-NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, (S)-NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, (R)-tetrahidrofuran-3-ilamino, (S)-tetrahidrofuran-3-ilamino, 4-morfolinoetilamino, 4-morfolinopropilamino, 1-piperidinoetilamino, 1-piperidinopropilamino o ciclopropilamino;

R<sup>2</sup> es hidrógeno; y

A es



en la que

R<sup>3</sup> es flúor en la posición orto;

R<sup>6</sup> es amino, amino sustituido con 1 o 2 de los siguientes: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con de 1 a 4 grupos hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, naftilo, antraceno o heterociclo monocíclico con de 3 a 7 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>6</sup> es -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OH.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno, -CH<sub>3</sub>, hidroxietilo o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

4. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el trastorno inflamatorio se selecciona entre: asma, síndrome disneico en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, osteoporosis, psoriasis, rechazo del injerto contra el huésped, aterosclerosis, mieloma múltiple, dolor, isquemia miocárdica y artritis, incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis traumática, artritis por rubeola, artritis gotosa y osteoartritis.