

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 979**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/US2013/076811**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14100541**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13818940 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2935258**

54 Título: **Compuestos de piridin-2-carboxamida sustituidos como inhibidores de la quinasa reguladora de la señal de apoptosis**

30 Prioridad:

21.12.2012 US 201261740777 P

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

19.05.2017

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

NOTTE, GREGORY

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 612 979 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 piridin-2-carboxamida sustituidos como inhibidores de la quinasa reguladora de la señal de apoptosis

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad inhibidora de enzimas y a compuestos para su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por ASK1, que incluyen trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas. La invención también se refiere a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

10

Antecedentes

15

Las cascadas de señalización de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) acoplan diversas vías extracelulares e intracelulares para respuestas apropiadas al estrés celular, incluyendo crecimiento, diferenciación, inflamación, y apoptosis celular (Kumar, S., Boehm, J., y Lee., J.C. (2003) *Nat. Rev. Drug Dis.* 2: 717-726; Pimienta, G., y Pascual, J. (2007) *Cell Cycle*, 6: 2826-2632). Las MAPK existen en tres grupos, MAP3K, MAP2K, y MAPK, que se activan secuencialmente. Las MAP3K responden directamente a señales ambientales y fosforilan las MAP2K, que a su vez fosforilan las MAPK específicas. A continuación, las MAPK median la respuesta celular apropiada mediante fosforilación de sustratos celulares, incluyendo factores de transcripción que regulan la expresión genética.

20

La quinasa 1 reguladora de señal de apoptosis (ASK1) es un miembro de la familia de quinasas de proteína quinasa activada por mitógenos ("MAP3K") que activa la proteína quinasa N-terminal c-Jun ("JNK") y la quinasa p38 MAP (Ichijo, H., Nishida, E., Irie, K., Dijke, P. T., Saitoh, M., Moriguchi, T., Matsumoto, K., Miyazono, K., y Gotoh, Y. (1997) *Science*, 275, 90-94). ASK1 se activa con diversos estímulos que incluyen estrés oxidativo, especies reactivas del oxígeno (ROS), LPS, TNF- α , FasL, estrés por ER, y aumento de las concentraciones de calcio intracelular (Hattori, K., Naguro, I., Runchel, C., e Ichijo, H. (2009) *Cell Comm. Signal.* 7: 1-10; Takeda, K., Noguchi, T., Naguro, I., e Ichijo, H. (2007) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 48: 1-8.27; Nagai, H., Noguchi, T., Takeda, K., e Ichijo, I. (2007) *J. Biochem. Mol. Biol.* 40: 1-6). La ASK1 experimental activación a través de autofosforilación en Thr838 como respuesta a estas señales y a su vez fosforila las MAP2K, tales como MKK3/6 y MKK4/7, que a continuación fosforilan y activan p38 y las MAPK de JNK, respectivamente. La ASK2 es una MAP3K relacionada que comparte una homología de secuencia de un 45 % con ASK1 (Wang, X. S., Diener, K., Tan, T-H., e Yao, Z. (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 253, 33-37. Aunque la distribución en el tejido de ASK2 es limitada, en algunos tipos de células se ha informado que ASK1 y ASK2 interactúan y funcionan en conjunto en un complejo de proteínas (Takeda, K., Shimosono, R., Noguchi, T., Umeda, T., Morimoto, Y., Naguro, I., Tobiume, K., Saitoh, M., Matsuzawa, A., e Ichijo, H. (2007) *J. Biol. Chem.* 282: 7522-7531; Iriyama, T., y col. (2009) *Embo J.* 28: 843-853). En condiciones sin estrés, ASK1 se mantiene en un estado inactivo a través de la unión a su represor Tiorredoxina (Trx) (Saitoh, M., Nishitoh, H., Fujii, M., Takeda, K., Tobiume, K., Sawada, Y., Kawabata, M., Miyazono, K., e Ichijo, H. (1998) *Embo J.* 17: 2596-2606), y a través de asociación con AKT (Zhang, L., Chen, J. y Fu, H. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 96: 8511-8515).

25

30

35

40

45

50

La fosforilación de la proteína ASK1 puede conducir a apoptosis u otras respuestas celulares dependiendo del tipo de célula. Se ha informado que la activación y la señalización de ASK1 desempeñan un papel importante en una amplia gama de enfermedades que incluyen trastornos neurodegenerativos, cardiovasculares, inflamatorios, autoinmunes, y trastornos metabólicos. Además, ASK1 se ha visto implicada en la mediación de daño a órganos que después de isquemia y reperfusión del corazón, cerebro y riñón (Watanabe y col. (2005) *BBRC* 333, 562-567; Zhang y col., (2003) *Life Sci* 74-37-43; Terada y col. (2007) *BBRC* 364: 1043-49). La evidencia emergente sugiere que ASK2, ya sea sola o en un complejo con ASK1, también puede desempeñar papeles importantes en enfermedades humanas. Por lo tanto, los agentes terapéuticos que funcionan como inhibidores de complejos de señalización de ASK1 y ASK2 tienen el potencial de remediar o mejorar las vidas de los pacientes que padecen las afecciones de este tipo.

55

La Publicación de Estados Unidos N.º 2007/0276050 describe procedimientos para identificar inhibidores de ASK1 útiles para prevenir y/o tratar enfermedades cardiovasculares y procedimientos para prevenir y/o tratar enfermedades cardiovasculares en un animal. Los procedimientos comprenden la administración de un inhibidor de ASK1 al animal y, ocasionalmente, un compuesto hipertensor.

60

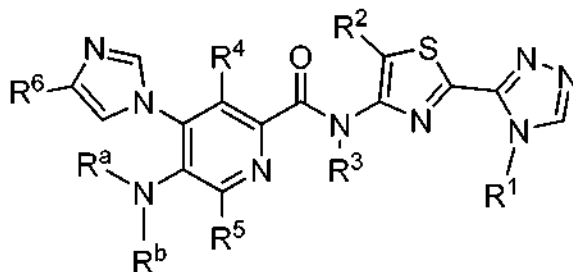
La Publicación de Estados Unidos N.º 2007/0167386 informa de un fármaco para al menos uno de prevención y tratamiento de insuficiencia cardíaca que contiene un compuesto que inhibió una expresión funcional de la proteína ASK1 en un cardiomiocito, y un procedimiento para identificar sistemáticamente el fármaco.

65

El documento WO2009027283 desvela compuestos de triazolopiridina, procedimientos para la preparación de los mismos y procedimientos para tratar trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos que funcionan como inhibidores de ASK1, composiciones y procedimientos de uso de dichos nuevos compuestos. En un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I):



(I)

10 en la que:

R¹ es alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆, en el que el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con halo.

15 R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, OR^a o -NHR^a;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, o cicloalquilo C₃-C₆ en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, o 1 o 2 átomos de halógeno;

20 R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros que contiene opcionalmente un oxígeno o un átomo de nitrógeno en el anillo; o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

25 En un segundo aspecto, la descripción se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de Fórmula (I) en el tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente, preferentemente un paciente humano, que es susceptible de tratamiento con un inhibidor de ASK1. Las enfermedades de este tipo incluyen trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares (incluyendo diabetes, nefropatía diabética, y otras complicaciones de diabetes), enfermedades cardio-renales, incluyendo enfermedad renal, enfermedades fibróticas, enfermedades respiratorias (incluyendo EPOC, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), y lesión pulmonar aguda), enfermedades hepáticas agudas y crónicas, y enfermedades neurodegenerativas.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 En una cuarta realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) útil para tratar enfermedad renal crónica.

En una quinta realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) útil para tratar fibrosis renal.

40 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en terapia.

En otro aspecto, la divulgación se refiere al uso compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares (incluyendo diabetes, nefropatía diabética, y otras complicaciones de diabetes), enfermedades cardio-renales, incluyendo enfermedad renal, enfermedades fibróticas, enfermedades respiratorias (incluyendo EPOC, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), y lesión pulmonar aguda), enfermedades hepáticas agudas y crónicas, y enfermedades neurodegenerativas.

50 **Descripción detallada de la invención**

Definiciones y Parámetros Generales

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos y expresiones por lo general pretenden

tener los significados establecen a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usen indique lo contrario.

5 El término "alquilo" se refiere a un monorradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o sin ramificar que tiene el número de átomos de carbono indicado. Este término se usa a modo de ejemplo con grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y similares.

El término "alquilo sustituido" se refiere a:

10 1) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre los grupos indicados.

15 El término "alquileo" se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o sin ramificar que por lo general tiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono). Este término se usa a modo de ejemplo con grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-), y similares.

20 El término "amino" se refiere al grupo -NH₂. El término amino sustituido se refiere a un grupo NHR^a o NR^aR^b en los que R^a y R^b (que pueden ser iguales o diferentes) representan los grupos sustituidos.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclico de 3 a 6 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico. Los grupos cicloalquilo de este tipo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y similares.

25 El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro, e yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a alquilo de 1-3 (o según se indique) átomos de carbono sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halo o según sea químicamente permisible. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen trifluorometilo, 1,1,1-trifluoropropanilo, 1,1,1-trifluoroisopropanilo.

30 El término "acilo" representa un grupo -C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

35 El término "haluro de acilo" se refiere al grupo -C(O)X en el que X es un átomo de halógeno preferentemente cloro.

40 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otro modo, los términos "heterocíclico", "heterocíclico" y "heterociclo" son sinónimos y se refieren a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene un solo anillo y que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre, y/o oxígeno dentro del anillo. Los grupos heterocíclicos, como se usan en el presente documento, incluyen tetrahidrofuranilo, morfolino, piperidinilo, piperazino, dihidropiridino, y similares. La expresión "heterocíclico de cuatro a seis miembros" como se usa en el presente documento implica un grupo heterocíclico como se ha definido anteriormente en el que el número total de miembros en el anillo es de cuatro a seis y el ajuste se realiza para el número de átomos de carbono basándose en el número de heteroátomos en el anillo.

45 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia que se describe posteriormente se puede producir o no, y que la descripción incluye casos en los que se produce dicho suceso o circunstancia y casos en los que no se produce.

50 Un compuesto de una Fórmula dada (por ejemplo, el "compuesto de Fórmula (I)") pretende incluir los compuestos de la invención tal como se desvela, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, hidratos, polimorfos, y profármacos de tales compuestos.

55 La invención también incluye compuestos de Fórmula I en los que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye o sustituyen por deuterio. Los compuestos de este tipo presentan un aumento de la resistencia al metabolismo, y por lo tanto son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto de Fórmula I cuando se administra a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5 (12): 524-527 (1984). Los compuestos de este tipo se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo usando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por deuterio.

60 Los "isómeros" son con costos diferentes que tienen la misma fórmula molecular.

65 Los "estereoisómeros" son isómeros que se diferencian solamente en la forma en la que los átomos están colocados en el espacio.

Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla a 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado.

- 5 Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

También se pretende que cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo los compuestos de Fórmula I, represente formas sin etiquetar así como formas isotópicamente etiquetadas de los compuestos.

- 10 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para realizar el tratamiento, tal como se define a continuación, cuando se administra a un paciente mamífero, preferentemente un paciente humano, con necesidad de un tratamiento de este tipo. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto y del estado de la afección que se está tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad del estado de la afección, la manera de administración y similares, que las puede determinar fácilmente alguien con experiencia habitual en la materia.

El término "tratamiento" o "que trata" significa cualquier administración de un compuesto de la invención o práctica del procedimiento de la invención con el fin de

- 20 (i) proteger frente a la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;
(ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o
(iii) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos.

- 25 En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

- 30 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente o de otro modo no deseables. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, solamente a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, unitarias y terciarias, tales como alquil aminas, dialquil aminas, trialquil aminas, alquil aminas sustituidas, di(alquil sustituido) aminas, tri(alquil sustituido) aminas, alquenil aminas, dialquenil aminas, trialquenil aminas, alquenil aminas sustituidas y similares. También están incluidas las aminas en las que dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno del amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo.

- 40 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico, y similares.

- 45 Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. En la técnica se conoce bien el uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. En las composiciones también se pueden incorporar principios activos suplementarios.

- 50 "Enfermedades coronarias" o "enfermedades cardiovasculares" se refieren a enfermedades del sistema cardiovascular que surgen a partir de uno cualquiera o más de uno de, por ejemplo, insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca sistólica), insuficiencia cardíaca aguda, isquemia, isquemia recurrente, infarto de miocardio, arritmias, angina (incluyendo angina inducida por ejercicio, angina variable, angina estable, angina inestable), síndrome coronario agudo, diabetes, y claudicación intermitente.

- 60 "Claudicación intermitente" significa el dolor asociado con enfermedad de arterias periféricas. La "enfermedad de arterias periféricas" o PAD es un tipo de enfermedad vascular periférica oclusiva (PVD). La PAD afecta a las arterias fuera del corazón y el cerebro. El síntoma más común de PAD es un calambre doloroso en las caderas, muslos, o pantorrillas al caminar, subir escaleras, o al hacer ejercicio. El dolor se denomina claudicación intermitente. Cuando se enumeran los síntomas de claudicación intermitente, se incluyen tanto PAD como PVD.

- 65 Arritmia se refiere a cualquier ritmo cardíaco anómalo. La bradicardia se refiere a un ritmo cardíaco anormalmente lento mientras que la taquicardia se refiere a un ritmo cardíaco anormalmente rápido. Como se usa en el presente

documento, el tratamiento de la arritmia pretende incluir el tratamiento de taquicardias supra ventriculares tales como fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia reentrante nodal de AV, taquicardia auricular y las taquicardias ventriculares (VT), que incluyen taquicardia ventricular idiopática, fibrilación ventricular, síndrome de preexcitación y Torsade de Pointes (TdP).

5 "Farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para su uso en preparaciones farmacéuticas, por lo general consideradas seguras para un uso de este tipo, aprobadas oficialmente por una agencia reguladora de un gobierno nacional o estatal para tal uso, o enumeradas en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

10 El "profármaco" es un compuesto que, después de administración *in vivo*, se metaboliza mediante una o más etapas o procesos o se convierte de otro modo en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Por ejemplo, profármaco significa un compuesto que está diseñado químicamente para liberar de forma eficaz el fármaco precursor después de superar las barreras biológicas para la administración oral. Para producir un
15 profármaco, el compuesto farmacéuticamente activo se modifica de modo que el compuesto activo se regenerará mediante procesos metabólicos. El profármaco se puede diseñar para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar efectos secundarios o toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de los procesos farmacodinámicos y del metabolismo del fármaco *in vivo*, los expertos en la materia, una vez que se
20 conoce un compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar profármacos del compuesto (véase, por ejemplo, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, páginas 388-392).

"Polimorfo" se refiere a las diferentes formas cristalinas de un compuesto, que resultan de la posibilidad de al menos dos colocaciones diferentes de las moléculas del compuesto en el estado sólido. Los polimorfos de un compuesto
25 dado serán diferentes en la estructura cristalina pero idénticos en los estados de líquido o vapor. Las diferentes formas polimórficas de una sustanciada se prevén diferenciar entre sí con respecto a una o más propiedades fisiológicas, tales como solubilidad y disociación, densidad real, forman el cristal, comportamiento de compactación, propiedades de flujo, y/o estabilidad en estado sólido. Alguien con experiencia en la materia es consciente de los procedimientos para generar polimorfos de compuestos cristalinos. Por lo tanto, las formas polimórficas de los
30 compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

35 R¹ es alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆, en el que el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;
R² es hidrógeno;
R³ es hidrógeno;
R⁴ y R⁵ son los dos hidrógeno;
R⁶ es alquilo C₁-C₃, o cicloalquilo C₃-C₆;
40 R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de cuatro a seis miembros que contiene opcionalmente un oxígeno o un átomo de nitrógeno en el anillo; en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₃ e hidroxilo;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

50 R¹ es ciclopropilo;
R² es hidrógeno;
R³ es hidrógeno;
R⁴ y R⁵ son los dos hidrógeno;
R⁶ es ciclopropilo;
55 R^a y R^b son los dos alquilo C₁-C₃ o R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de cuatro a seis miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₃ e hidroxilo; una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

60 R¹ es haloalquilo C₁-C₃;
R² es hidrógeno; R³ es hidrógeno;
R⁴ y R⁵ son los dos hidrógeno;
R⁶ es ciclopropilo;
65 R^a y R^b son los dos alquilo C₁-C₃ o R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de cuatro a seis miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el

anillo; en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₃ e hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 5 R¹ es alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo, en el que el grupo alquilo está sustituido con tres átomos de flúor;
 R² es hidrógeno;
 R³ es hidrógeno;
 10 R⁴ y R⁵ son los dos hidrógeno;
 R⁶ es ciclopropilo;
 R^a y R^b son los dos alquilo C₁-C₃ o R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de cuatro a seis miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₃ e hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 20 R¹ es alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo, en el que el grupo alquilo está sustituido con tres átomos de flúor;
 R² es hidrógeno;
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ y R⁵ son los dos hidrógeno;
 R⁶ es ciclopropilo;
 25 R^a y R^b son los dos metilo; o R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo o un grupo azetidínico en el que el grupo azetidínico está dialquilado en un átomo de carbono, o sustituido en un carbono con hidroxilo y un grupo metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 30 R¹ es alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo, en el que el grupo alquilo está sustituido con tres átomos de flúor;
 R² es hidrógeno;
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ y R⁵ son los dos hidrógeno;
 35 R⁶ es ciclopropilo;
 R^a y R^b son los dos alquilo C₁-C₃ o R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de cuatro a seis miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₃ e hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

En alguna realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 45 R¹ es alquilo C₁-C₃ o C₁-C₃ cicloalquilo, en el que alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;
 R² es hidrógeno;
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es hidrógeno;
 R⁵ es hidrógeno;
 50 R⁶ es alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, o C₁-C₃ cicloalquilo, en el que cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a dos átomos de flúor;
 R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo; en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₃ e hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

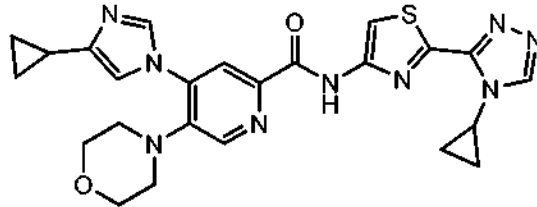
En alguna realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 60 R¹ es metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, fluorociclopropilo, difluorociclopropilo, o ciclopropilo;
 R² es hidrógeno;
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es hidrógeno;
 R⁵ es hidrógeno;
 65 R⁶ es metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, fluorociclopropilo, difluorociclopropilo, o ciclopropilo;
 R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico

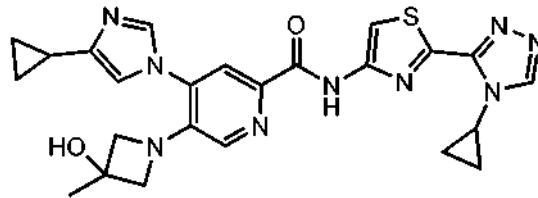
seleccionado entre el grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino; en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre metilo, etilo, propilo, e hidroxilo;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

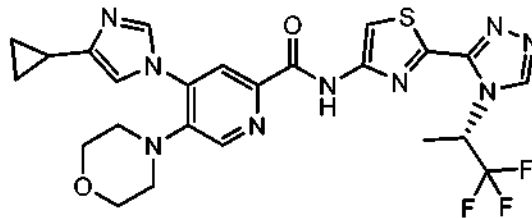
Los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos que se mencionan a continuación:



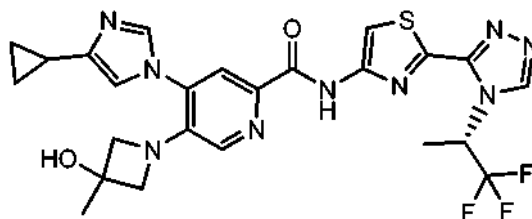
10 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-morfolinopicolinamida (Compuesto 1)



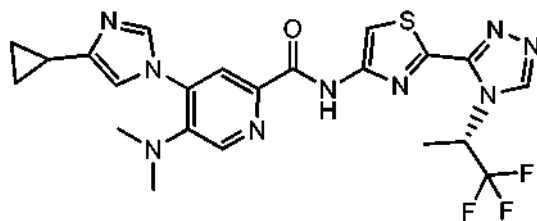
15 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)picolinamida (Compuesto 2)



20 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolino-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida (Compuesto 3)

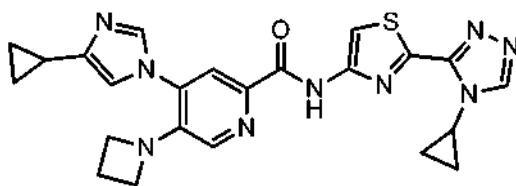


25 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida (Compuesto 4)



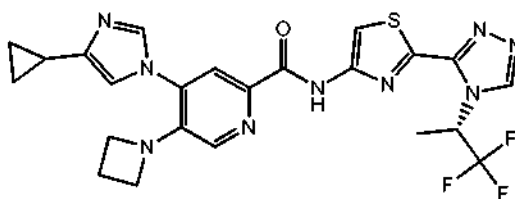
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(dimetilamino)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida (Compuesto 5)

5



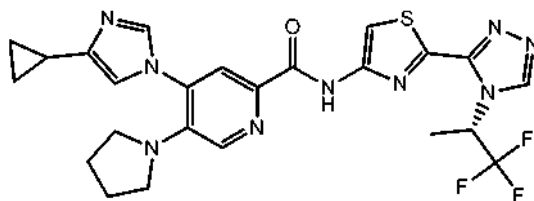
5-(azetidin-1-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridin-2-carboxamida (Compuesto 6)

10



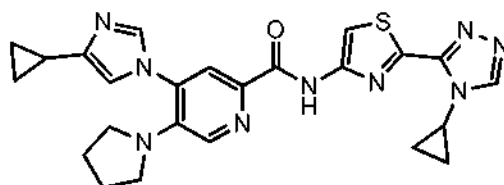
(S)-5-(azetidin-1-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida (Compuesto 7)

15



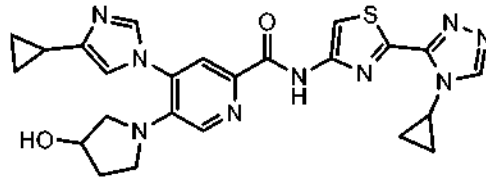
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida (Compuesto 8)

20



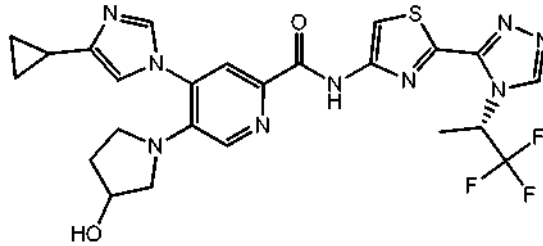
4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-pirrolidin-1-ilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 9)

25



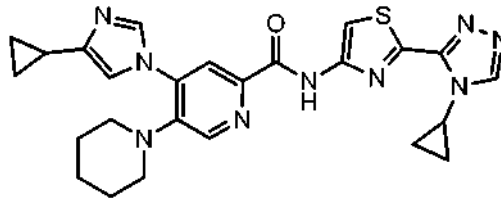
4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-2-carboxamida (Compuesto 10)

5



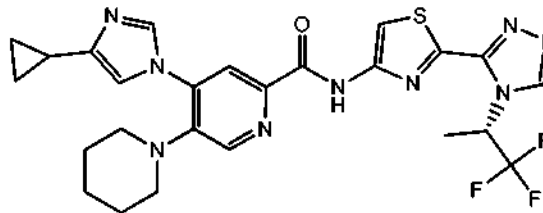
4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida (Compuesto 11)

10



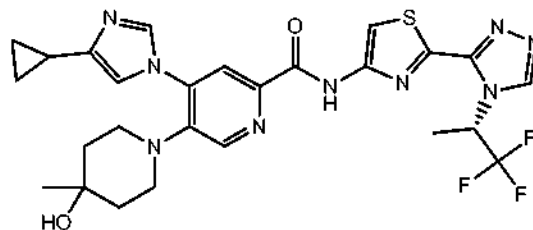
4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-piperidin-1-ilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 12)

15



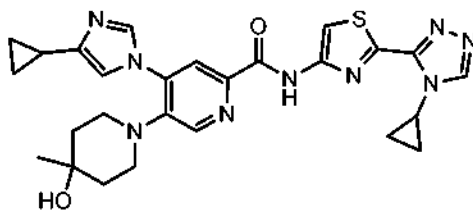
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(piperidin-1-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida (Compuesto 13)

20



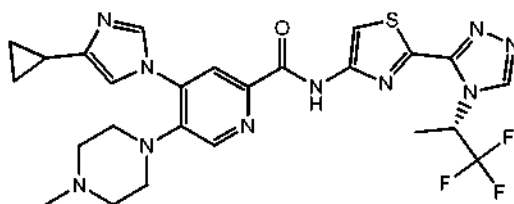
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida (Compuesto 14)

25



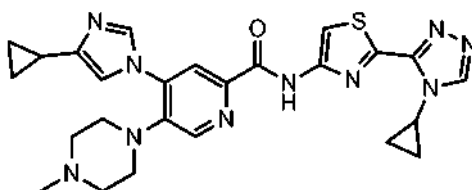
4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-carboxamida (Compuesto 15)

5



(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida (Compuesto 16)

10



4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-carboxamida (Compuesto 17).

15

En un aspecto, la presente solicitud proporciona compuestos, procedimientos y composiciones que usan o incluyen una mezcla racémica, una mezcla que contiene un exceso enantiomérico (e.e.) de un enantiómero, o una mezcla que contiene un exceso diastereomérico (d.e.) de un diastereómero. Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender al menos un 1 %, al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % de un estereoisómero que tenga las actividades de ASK-1 deseadas. A modo de ejemplo, todos los materiales de partida de amina quiral (por ejemplo, R^aR^bNH) usados en la preparación general de compuestos de fórmula (I) (por ejemplo, Compuestos 3, 4, 5, 7, 8, 11, 13, 14, 16) se usaron como una mezcla de enantiómeros. En otro ejemplo, el Compuesto Intermedio E en la preparación general de los compuestos de fórmula (I) se preparó y usó como una mezcla que contenía predominantemente (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida.

20

25

En otro aspecto, la presente solicitud proporciona procedimientos, composiciones que usan o incluyen isómeros ópticos, racematos, u otras mezclas de los mismos, de los compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, o solvato de los mismos. El enantiómero o diastereómero individual, es decir, la forma ópticamente activa, se puede obtener mediante síntesis asimétrica o mediante resolución del racemato. La resolución de racematos se puede conseguir, por ejemplo, con procedimientos conocidos tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo una columna de cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC). Por ejemplo, existen formas Z y que E (o *cis* y *trans*) de los compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, o solvato de los mismos con dobles enlaces carbono-carbono.

30

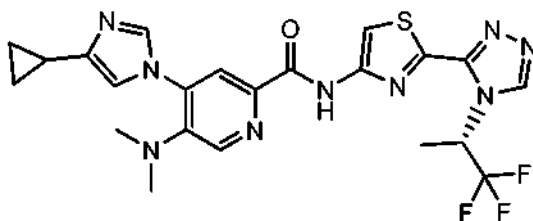
35

Nomenclatura

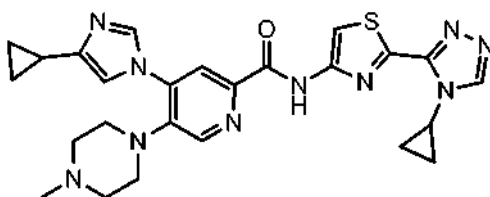
40

Los nombres de los compuestos de la presente invención se proporcionan usando el sistema de nomenclatura de ChemBioDraw Ultra 11 o el componente de Nombre de Molécula a Químico de la versión 9.1.0 de Pipeline Pilot establecido para la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Otros compuestos o radicales se pueden nombrar con nombres comunes, o nombres sistemáticos o no sistemáticos. La nomenclatura y numeración

de los compuestos de la invención se ilustra con un compuesto representativo de Fórmula (I)



- 5 que se denomina: (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(dimetilamino)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida. En otro ejemplo, el compuesto que tiene la siguiente estructura de



- 10 se puede denominar 4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-carboxamida usando el sistema de nomenclatura del componente de Nombre de Molécula a Químico de la versión 9.1.0 de Pipeline Pilot establecido para los nombres de estilo IUPAC o 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)picolinamida usando el sistema de nomenclatura de ChemBioDraw Ultra.

15

Terapia de Combinación

- Los pacientes humanos que se van a tratar para un suceso de enfermedad cardiovascular aguda mediante la administración de inhibidores de ASK1 a menudo presentan enfermedades o afecciones que se benefician del tratamiento con otros agentes terapéuticos. Estas enfermedades o afecciones pueden ser de naturaleza cardiovascular o se pueden relacionar con trastornos pulmonares, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales y similares. Además, algunos pacientes coronarios que se van a tratar para un suceso de enfermedad cardiovascular aguda mediante la administración de un inhibidor de ASK1 presentan afecciones que se pueden beneficiar del tratamiento con agentes terapéuticos que son agentes antibióticos, analgésicos, y/o antidepresivos y antiansiedad.

- Las enfermedades o afecciones relacionadas con el sistema cardiovascular que se pueden beneficiar de un tratamiento de combinación de inhibidores de ASK1 con otros agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, angina, incluyendo angina estable, angina inestable (UA), angina inducida por ejercicio, angina variable, arritmias, claudicación intermitente, infarto de miocardio incluyendo infarto de miocardio no STE (NSTEMI), insuficiencia cardíaca incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva (o crónica), insuficiencia cardíaca aguda, o isquemia recurrentes.

- Los agentes terapéuticos adecuados para el tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con el sistema cardiovascular incluyen agentes antiangina, agentes para insuficiencia cardíaca, agentes antitrombóticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensivos, y agentes hipolipemiantes.

- La coadministración de inhibidores de ASK1 con agentes terapéuticos adecuados para el tratamiento de afecciones relacionadas con el sistema cardiovascular permite la mejora del patrón en la terapia de evolución esperada que el paciente está recibiendo en la actualidad.

- Los agentes antiangina incluyen beta-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, y nitratos. Los beta bloqueadores reducen la necesidad de oxígeno por parte del corazón al reducir su carga de trabajo dando como resultado una disminución del ritmo cardíaco y contracción cardíaca menos vigorosa. Los ejemplos de beta-bloqueadores incluyen acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol/hidroclorotiazida, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol (Betapace), y timolol.

- Los nitratos dilatan las arterias y venas aumentando de ese modo el flujo de sangre coronario y disminuyendo la presión sanguínea. Los ejemplos de nitratos incluyen nitroglicerina, parches de nitrato, dinitrato de isosorbida, y 5-mononitrato de isosorbida.

Los bloqueantes de canales de calcio previenen el flujo de calcio normal en las células del corazón y vasos sanguíneos haciendo que los vasos sanguíneos se relajen aumentando de ese modo el suministro de sangre y oxígeno al corazón. Los ejemplos de bloqueadores de canales de calcio incluyen amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, nifedipina, nimodipina (Nimotop), nisoldipina, verapamilo, y nicardipina.

5 Los agentes usados para tratar la insuficiencia cardiaca incluyen diuréticos, inhibidores de ACE, vasodilatadores, y glicósidos cardiacos. Los diuréticos eliminan excesos de fluidos en los tejidos y la circulación aliviando de ese modo muchos de los síntomas de la insuficiencia cardiaca. Los ejemplos de diuréticos incluyen hidroclorotiazida, metolazona, furosemida, bumetanida, espironolactona, y eplerenona.

10 Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE) reducen la carga de trabajo en el corazón mediante la expansión de los vasos sanguíneos y disminución de la resistencia al flujo sanguíneo. Los ejemplos de inhibidores de ACE incluyen benazeprilo, captoprilo, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexiprilo, perindopril, quinapril, ramipril, ytrandolapril.

15 Los vasodilatadores reducen la presión en los vasos sanguíneos haciendo pesar a la gente y se expandan. Los ejemplos de vasodilatadores incluyen hidralazina, diazóxido, prazosina, clonidina, y metildopa. Los inhibidores de ACE, nitratos, activadores de canales de potasio, y bloqueadores de canales de calcio también actúan como vasodilatadores.

20 Los glicósidos cardiacos son compuestos que aumentan la fuerza de las contracciones del corazón. Estos compuestos fortalecen la capacidad de bombeo del corazón y aumentan la actividad del latido cardiaco irregular. Los ejemplos de glicósidos cardiacos incluyen digital, digoxina, y digitoxina

25 Los antitrombóticos inhiben la capacidad de formación de la sangre. Existen tres tipos principales de antitrombóticos - inhibidores plaquetarios, anticoagulantes, y agentes trombolíticos.

30 Los inhibidores plaquetarios inhiben la actividad de coagulación de las plaquetas, reduciendo de ese modo la formación de coágulos en las arterias. Los ejemplos de inhibidores plaquetarios incluyen ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, dipiridamol, cilostazol, persantina sulfpirazona, dipiridamol, indometacina e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, tales como abciximab, tirofiban y eptifibatida. Los beta bloqueadores y los bloqueadores de los canales de calcio también tienen un efecto inhibidor plaquetario.

35 Los anticoagulantes evitan que los coágulos de sangre se hagan más grandes y evitan la formación de nuevos coágulos. Los ejemplos de anticoagulantes incluyen bivalirudina, warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, danaparoida, lepirudina y argatroban.

40 Los agentes trombolíticos actúan para descomponer un coágulo sanguíneo existente. Los ejemplos de agentes trombolíticos incluyen estreptoquinasa, uroquinasa y tenecteplasa, y activador de plasminógeno tisular.

Los agentes antiarrítmicos se usan para tratar trastornos de la tasa y ritmo cardiacos. Los ejemplos de agentes antiarrítmicos incluyen amiodarona, procainamida, lidocaina y propafenona. Los glicósidos cardiacos y los beta bloqueadores también se usan como agentes antiarrítmicos.

45 Los agentes antihipertensivos se usan para tratar la hipertensión, una afección en la que la presión sanguínea es coherentemente más elevada de lo normal. La hipertensión se asocia con muchos aspectos de la enfermedad cardiovascular, incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva, aterosclerosis y formación de coágulos.

50 Los ejemplos de agentes antihipertensivos incluyen antagonistas alfa-1-adrenérgicos, tales como prazosina (Minipress), mesilato de doxazosina (Cardura), clorhidrato de prazosina (Minipress), prazosina, politiazida (Minizide) y clorhidrato de terazosina (Hitrina); antagonistas beta-adrenérgicos, tales como propranolol (Inderal), nadolol (Corgard), timolol (Blocadren), metoprolol (Lopressor) y pindolol (Visken); agonistas de alfa-adrenoceptores centrales, tales como clorhidrato de clonidina (Catapres), clorhidrato de clonidina y clordalidona (Clorpres, Combipres), acetato de guanabenz (Witensina), clorhidrato de guanofina hidrocloreuro (Tenex), metildopa (Aldomet), metildopa y clorotiazida (Aldoclor), metildopa y hidroclorotiazida (Aldorilo); antagonistas alfa/beta-adrenérgicos combinados, tales como labetalol (Normodyne, Trandate), Carvedilol (Coreg); agentes bloqueadores neuronales adrenérgicos, tales como guanetidina (Ismelin), reserpina (Serpasil); antihipertensivos que actúan sobre el sistema nervioso central, tales como clonidina (Catapres), metildopa (Aldomet), guanabenz (Witensina); agentes anti-angiotensina II; inhibidores de ACE, tales como perindopril (Aceon) captoprilo (Capoten), enalapril (Vasotec), lisinopril (Prinivilo, Zestrilo); antagonistas del receptor de angiotensina II, tales como Candesartán (Atacand), Eprosartán (Teveten), Irbesartán (Avapro), Losartán (Cozaar), Telmisartán (Micardis), Valsartán (Diovan); bloqueadores de los canales de calcio, tales como verapamilo (Calan, Isoptin), diltiazem (Cardizem), nifedipina (Adalat, Procardia); diuréticos; vasodilatadores directos, tales como nitroprusiato (Nipride), diazóxido (Hyperstat IV), hidralazina (Apresolina), minoxidil (Loniten), verapamilo; y activadores de canales de potasio, tales como aprikalim, bimakalim, cromakalim, emakalim, nicorandilo y pinacidilo.

65

Los agentes hipolipemiantes se usan para reducir las cantidades de colesterol o azúcares grasos presentes en la sangre. Los ejemplos de agentes hipolipemiantes incluyen bezafibrato (Bezalip), ciprofibrato (Modalim) y estatinas, como atorvastatina (Lipitor), fluvastatina (Lescol), lovastatina (Mevacor, Altocor), mevastatina, pitavastatina (Livalo, Pitava) pravastatina (Lipostat), Rosuvastatina (Crestor) y simvastatina (Zocor).

5 Los pacientes que necesitan el inhibidor ASK1 a menudo sufren de afecciones médicas secundarias tales como uno o más de un trastorno metabólico, un trastorno pulmonar, un trastorno vascular periférico, o un trastorno gastrointestinal. Tales pacientes se pueden beneficiar del tratamiento de una terapia de combinación que comprende administrar al paciente los compuestos de la invención en combinación con al menos un agente terapéutico.

10 El trastorno pulmonar se refiere a cualquier enfermedad o afección relacionada con los pulmones. Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, y enfisema.

15 Los ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos pulmonares incluyen broncodilatadores incluyendo agonistas beta 2 y anticolinérgicos, corticosteroides y suplementos electrolíticos. Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos pulmonares incluyen epinefrina, terbutalina, albuterol, salmeterol, Serevent, teofilina, bromuro de ipratropio, tiotropio, metilprednisolona, magnesio y potasio.

20 Los ejemplos de trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan a, diabetes, incluyendo diabetes tipo I y tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión, colesterol elevado en suero y triglicéridos elevados.

25 Los ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos metabólicos incluyen agentes antihipertensivos y agentes hipolipemiantes, tal como se describe en la sección "Terapia de Combinación de Agentes Cardiovasculares" mencionada anteriormente. Los agentes terapéuticos adicionales usados para tratar trastornos metabólicos incluyen insulina, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, y miméticos de incretina.

30 Los trastornos vasculares periféricos son trastornos relacionados con los vasos sanguíneos (arterias y venas) situados fuera del corazón y del cerebro, incluyendo, por ejemplo, enfermedad arterial periférica (PAD), una condición que se desarrolla cuando las arterias que suministran sangre a los órganos internos, brazos y piernas quedan completa o parcialmente bloqueadas como resultado de la aterosclerosis.

35 Los trastornos gastrointestinales se refieren a enfermedades y afecciones asociadas con el tracto gastrointestinal. Los ejemplos de trastornos gastrointestinales incluyen enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), gastroenteritis, gastritis y enfermedad de úlcera péptica y pancreatitis.

40 Los ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos gastrointestinales incluyen inhibidores de bomba de protones, tales como pantoprazol (Protonix), lansoprazol (Prevacid), esomeprazol (Nexium), omeprazol (Prilosec), rabeprazol; bloqueadores de H₂, tales como cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zantac), famotidina (Pepcid), nizatidina (Axid); prostaglandinas, tales como misoprostol (Cytotec); sucralfato; y antiácidos.

45 Los analgésicos son agentes terapéuticos que se usan para aliviar el dolor. Los ejemplos de analgésicos incluyen opiáceos y morfomiméticos, tales como fentanilo y morfina; paracetamol; AINEs, e inhibidores de la COX-2.

Composiciones Farmacéuticas y Administración

50 Los compuestos proporcionados de acuerdo con la presente invención se usan normalmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen, como el principio activo, uno o más de los compuestos descritos, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, vehículos, incluyendo diluyentes y carreras sólidos inertes, diluyentes, incluyendo solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar solas o en combinación con otros agentes terapéuticos. Las composiciones de este tipo se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, PA 17^a Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3^a Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)

60 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en dosis individuales o múltiples mediante cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tengan utilidades similares, por ejemplo como se describe en las patentes y solicitudes de patente incorporadas por referencia, incluyendo las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía parenteral, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía oral, por vía tópica, como un inhalante, o a través de un dispositivo impregnado o revestido tal como una endoprótesis vascular, por ejemplo, un polímero cilíndrico insertado en una

65 arteria.

Un modo de administración es parenteral, en particular por inyección. Las formas en las que las nuevas composiciones de la presente invención se pueden incorporar para su administración mediante inyección incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina también se usan convencionalmente para inyección, pero son menos preferentes en el contexto de la presente invención. También se pueden usar etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede provocar mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación de un compuesto de acuerdo con la presente invención en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros diversos ingredientes como se ha enumerado anteriormente, si fuera necesario, después de la esterilización por filtración. Por lo general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación preferentes son las técnicas de secado al vacío y liofilización que proporcionan un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución filtrada previamente esterilizada del mismo.

La administración oral es otra vía de administración de compuestos de acuerdo con la invención. La administración puede ser a través de cápsulas o comprimidos con revestimiento entérico, o similar. Al preparar las composiciones farmacéuticas que se incluyen en el presente documento, el principio activo normalmente se diluye mediante un excipiente y/o encerrado dentro de dicho vehículo que puede estar en forma de una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, éste puede estar en forma de un material sólido, semisólido, o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulgentes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

Las composiciones de la invención se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de su administración al paciente usando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bombeo osmótico y sistemas de disolución que contienen depósitos revestidos con polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Los ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en los documentos de patente de Estados Unidos N.ºs 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para su uso en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Véanse, por ejemplo, los documentos de patente de Estados Unidos N.ºs 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches se pueden preparar para administración continua, pulsátil, para suministro a demanda de agentes farmacéuticos.

Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula y ampolla). Por lo general, los compuestos se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Preferentemente, para administración oral, cada unidad de dosificación contiene de 1 mg a 2 g de un compuesto descrito en el presente documento, y para administración parenteral, preferentemente de 0,1 a 700 mg de un compuesto descrito en el presente documento. Sin embargo, se entenderá, que la cantidad del compuesto realmente administrada normalmente la determinará un médico, a la vista de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de formulación previa sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de formulación previa como homogéneas, se entiende que el principio activo se dispersa de manera uniforme en toda la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

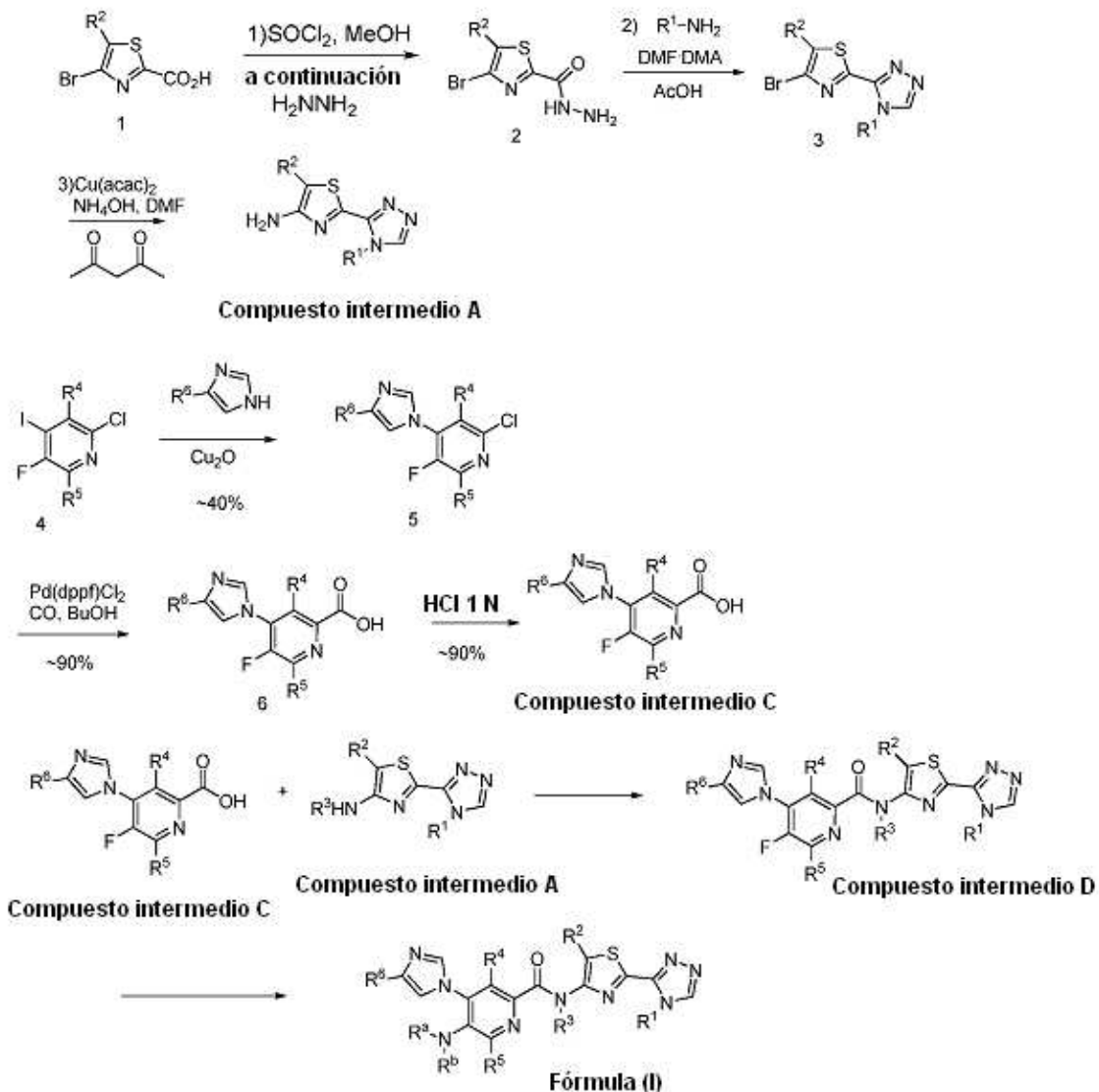
Los comprimidos o píldoras de la presente invención se pueden revestir o combinar de otra forma para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o para protegerlos de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación exterior, estando este último en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interior pase intacto al duodeno o para que su liberación se retrase. Se puede usar diversos materiales para tales capas o revestimientos entéricos, con tales materiales incluyendo una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos, farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, las composiciones se administran por la vía respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Preferentemente, las composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede estar unido a una mascarilla facial, o una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Se pueden administrar composiciones de solución, suspensión, o polvo, preferentemente por vía oral o por vía nasal, a partir de dispositivos que suministran la formulación de una manera apropiada.

Síntesis de Compuestos de Fórmula I

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando procedimientos desvelados en el presente documento y modificaciones de rutina de los mismos que serán evidentes dada la divulgación en el presente documento y procedimientos bien conocidos en la técnica. Además de las enseñanzas en el presente documento se pueden usar procedimientos de síntesis convencionales y bien conocidos. La síntesis de compuestos habituales descritos en el presente documento, por ejemplo compuestos que tienen estructuras descritas mediante una o más de Fórmula (I), se puede conseguir como se describe en el siguiente Esquema A y/o como se proporciona en los siguientes ejemplos. Si estuvieran disponibles, los reactivos se pueden adquirir en el mercado, por ejemplo en Sigma Aldrich u otros proveedores químicos.

Esquema A



- El ácido 4-bromo tiazol carboxílico (1) se convierte en la carbohidrazida primero por conversión en el cloruro de acilo usando un reactivo formador de haluro de acilo tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. A continuación, el haluro de acilo se trata con hidrazina para formar la carbohidrazida (2). La carbohidrazida se cicla en presencia de dimetilacetal de dimetilformamida y la amina primaria apropiadamente sustituida para proporcionar el triazol (3) con el sustituyente R1 deseado. Como alternativa, el haluro de acilo se convierte en la amina por reacción con una amina apropiadamente sustituida (R^1NH_2) para formar la correspondiente amida del compuesto (1). La amida se convierte en la tioamida por reacción con reactivo de Lawesson usando condiciones conocidas o como se describe en el presente documento. A continuación, la tioamida se hace reaccionar con hidrazina para proporcionar el triazol (3). El triazol (3) se convierte en el análogo de amino (compuesto intermedio A) a través de reacción con acetato de cobre e hidróxido de amonio en DMF u otros disolventes conocidos por alguien con una experiencia habitual en la materia.
- 15 La preparación del compuesto intermedio C comienza por acoplamiento del compuesto (4) con un imidazol apropiadamente sustituido que tenga el sustituyente R^6 deseado. El producto resultante (5) se carbonila usando reactivos de paladio tales como $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ en presencia de monóxido de carbono en un disolvente prático tal como butanol. El ácido resultante (6) se aísla como compuesto intermedio C. A continuación, el compuesto intermedio C se hace reaccionar con el compuesto intermedio A para formar el compuesto intermedio de amida D. El compuesto intermedio D se somete a una reacción de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ y se convierte en el compuesto de amina deseado de fórmula (I). Alguien con una experiencia habitual en la materia es capaz de realizar las reacciones del presente documento siguiendo el esquema general mencionado anteriormente, los procedimientos específicos proporcionados en el presente documento, u otras fuentes de bibliografía conocidas para un experto de este tipo.

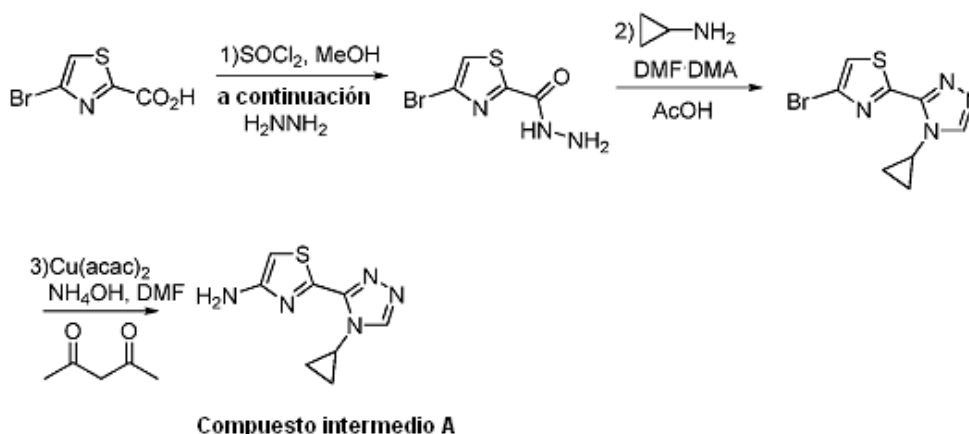
Síntesis Generales

Las realizaciones habituales de compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden sintetizar usando los esquemas de reacción generales que se describen a continuación. Dada la descripción en el presente documento, será evidente que los esquemas generales se pueden alterar mediante sustitución de los materiales de partida con otros materiales con estructuras similares para dar como resultado productos que sean correspondientemente diferentes. Las descripciones de las síntesis siguen para proporcionar numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar los productos correspondientes. Dado un producto deseado para el que se definen los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios por lo general se pueden determinar mediante inspección. Los materiales de partida se obtienen por lo general a partir de fuentes comerciales o se sintetizan usando procedimientos publicados. Para sintetizar compuestos que son realizaciones de la presente invención, la inspección de la estructura del compuesto que se va a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final por lo general hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dados los ejemplos en el presente documento.

Parámetros de Reacción de Síntesis

Los términos "disolvente", "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" se refieren a un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se van a describir en conjunto con la misma (incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina y similares). A menos que se especifique al contrario, los disolventes usados en las reacciones de la presente invención son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones se realizan bajo un gas inerte, preferentemente nitrógeno.

25 Preparación de 2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina (compuesto intermedio A)



Etapa 1: Preparación de 4-bromotiazol-2-carbohidrazida

A una solución del ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico (2,0 g, 9,8 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió SOCl₂ (710 µl, 9,8 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se concentró, el residuo se suspendió en EtOH (10 ml), se añadió hidrato de hidrazina (2,4 ml, 49 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. La reacción se concentró, se suspendió en CH₃CN, se filtró, y los sólidos se lavaron con CH₃CN, Et₂O, y se secaron para proporcionar 1,7 g (77 %) de 4-bromotiazol-2-carbohidrazida en forma de un sólido de color amarillo, M+1 = 222,1

Etapa 2: Preparación de 4-bromo-2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol:

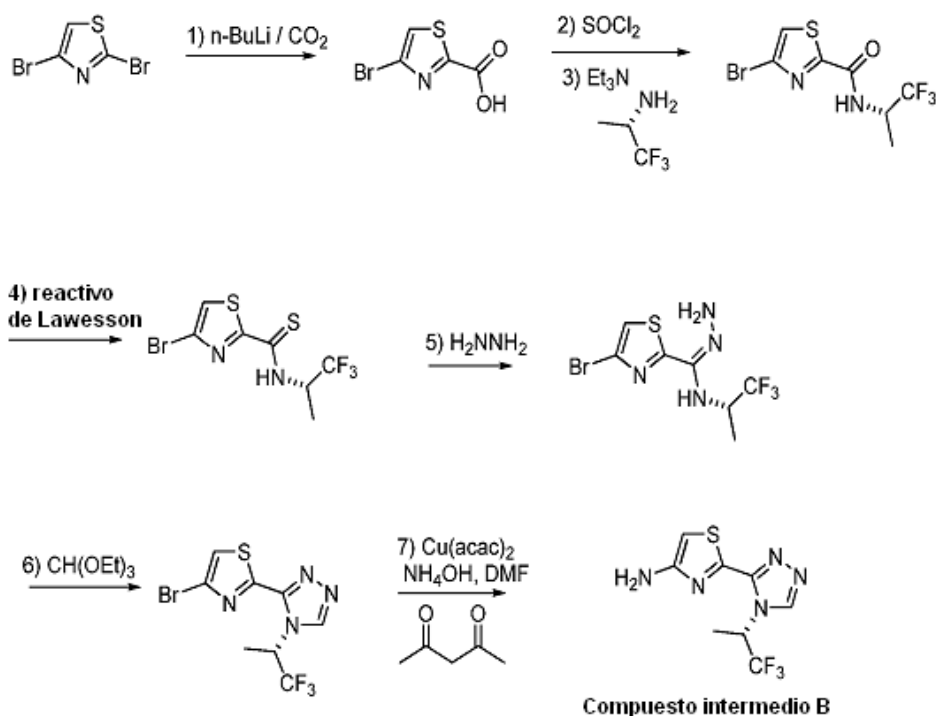
Se añadieron 4-bromotiazol-2-carbohidrazida (620 mg, 2,8 mmol) y tolueno (9 ml) se añadieron a un vial sellable herméticamente, se añadió DMF-DMA (920 µl, 6,9 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos, se añadieron Ciclopropil amina (770 µl, 11 mmol) y AcOH (160 µl, 2,8 mmol) y la reacción se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 minutos. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1 → 7 % en CH₂Cl₂) para proporcionar 740 mg de 4-bromo-2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol (contaminado con DMF-DMA, pero se usó directamente en la siguiente etapa).

Etapa 3: Preparación de 2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina

A un vial de microondas se añadió el bromotiazol sintetizado anteriormente (1,0 g, 3,7 mmol), Cu(acac)₂ (97 mg, 0,37 mmol), y Cs₂CO₃ (2,4 g, 7,4 mmol) y el matraz se cargó con N₂. Se añadieron pentadiona (150 µl, 1,5 mmol),

DMF (8 ml), e hidróxido de amonio (1,1 ml, 300 μ l/mmol) y la reacción se calentó a 90 °C. Cuando se consideró que la reacción era completa por HPLC (~4 hrs), la mezcla se filtró a través de Celite, el Celite se lavó con CH_2Cl_2 , el filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH 6 \rightarrow 13 % en CH_2Cl_2) para proporcionar 480 mg (63 % en dos etapas) de 2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina en forma de un aceite, $M + 1 = 208,2$

Preparación de 2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina (compuesto intermedio B)



10

Etapa 1: Preparación de ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico

A la solución de 2,4-dibromotiazol (50 g, 207 mmol, 1,0 equiv.) en Et_2O (1000 ml) se añadió n-BuLi (90 ml, 2,5 M, 1,1 equiv.) a -78 °C gota a gota y esta se agitó durante una hora. La solución de reacción se vertió en CO_2 seco a -78 °C y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura ambiente. TLC y LCMS mostraban que la reacción era completa. Esta se interrumpió con agua (100 ml). La fase de Et_2O se retiró, La fase acuosa se ajustó a pH a 2-3 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró para obtener 35 g (rendimiento de un 82 %) del ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 8,23(1H, s).

20

Etapas 2-3: Preparación de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)tiazol-2-carboxamida

A la mezcla de ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico (80 g, 1,0 equiv.) en SOCl_2 (300 ml) se añadió DMF (10 gotas). Se calentó a reflujo durante 5 horas y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (300 ml) y se añadió a la solución de clorhidrato de (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (60,5 g, 1,05 equiv.) con Et_3N (117 g, 3,0 equiv.) a 0 °C. Se agitó durante una noche. TLC y LCMS mostraban que la reacción era completa. Esta se interrumpió con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, se filtra y se concentró. El residuo se purificó en columna para obtener 62 g (rendimiento de un 53 %) de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)tiazol-2-carboxamida.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,47 (1H, s), 7,17 (1H, s a), 4,74-4,76 (1H, m), 1,39 (3H, d, $J = 6,8$ Hz).

30

Etapa 4: Preparación de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)tiazol-2-carbotioamida

A una solución de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)tiazol-2-carboxamida (50 g, 1,0 equiv.) en tolueno (1000 ml) se añadió Reactivo de Lawesson (100 g, 1,5 equiv.). Se calentó a reflujo durante una noche. TLC y LCMS mostraban que la reacción era completa. Se concentró y el residuo se purificó en columna para obtener 46 g (rendimiento de un 88 %) de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)tiazol-2-carbotioamida.

35

Etapa 5: Preparación de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)tiazol-2-carbohidrazonamida

A una solución de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)tiazol-2-carbotioamida (46 g, 1,0 equiv.) se añadió hidrato de hidrazina (15 g, 2,0 equiv.). Se calentó a reflujo durante una noche. TLC y LCMS mostraban que la reacción era completa. Se concentró y el residuo se purificó en una columna ultrarrápida para obtener 48 g (rendimiento de un 100 %) de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoro-propan-2-il)tiazol-2-carbohidrazonamida.

Etapa 6: Preparación de (S)-4-bromo-2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol

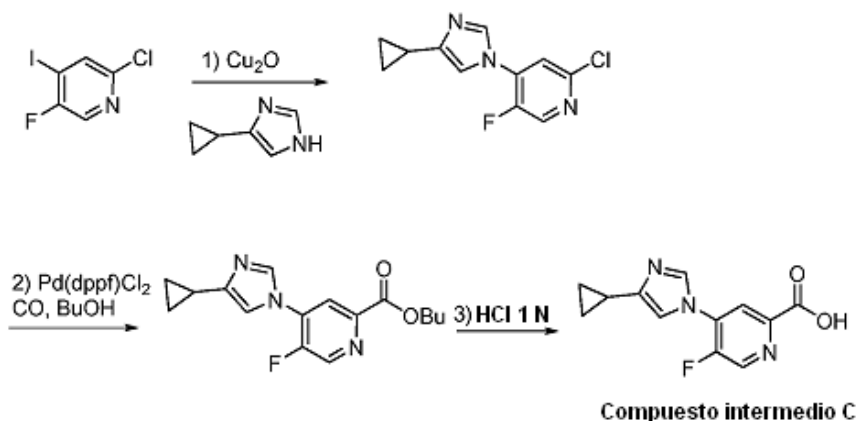
La (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)tiazol-2-carbohidrazonamida (55 g,) en trietoximetano (500 ml) se agitó a 90 °C durante 3 horas y a continuación a 130 °C durante una noche y la reacción se concentró. El residuo se purificó en columna para obtener 44 g (rendimiento de un 77 %) de (S)-4-bromo-2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,48-6,52 (1H, m), 1,83 (3H, d, J = 7,2 Hz).

Etapa 7: Preparación de (S)-2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina (compuesto intermedio B)

A una solución de (S)-4-bromo-2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol (50 g, 120 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (500 ml) se añadió Cu(acac)₂ (3,2 g, 12 mmol, 0,1 equiv.), acetilacetona (1,2 g, 0,1 equiv.) y NH₄OH (50 ml, conc). Se agitó a 90 °C durante una noche y esta se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (500 ml) y esta se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó en columna para obtener 9,6 g (rendimiento de un 24 %) del Compuesto Intermedio B.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,38 (1H, s), 6,58-6,65 (1H, m), 6,14 (1H, s), 4,20 (2H, s a), 1,77 (3H, d, J = 7,2 Hz); ESI MS: 264 ([M+1]).

Preparación de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolínico (compuesto intermedio C)**Etapa 1: Preparación de 2-cloro-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropiridina**

Una suspensión 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (1,8 g, 1,00 mmol), 4-ciclopropil imidazol (982 mg, 9,10 mmol), Cu₂O (100 mg, 0,700 mmol), 8-hidroxiquinolina (152 mg, 1,05 mmol), carbonato de cesio (4,60 g, 14,0 mmol) y PEG-3350 (1,4 g) en butironitrilo (50 ml) se calentó a 65 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 15 → 60 % en hexanos) para proporcionar 2-cloro-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropiridina (702 mg, rendimiento de un 42 %).

Etapa 2: Preparación de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolinato de butilo

Se suspendieron 2-cloro-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropiridina (730 mg, 3,07 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (112 mg, 0,159 mmol) en BuOH desgasificado, y el recipiente de reacción se purgó con monóxido de carbono y un globo de CO se fijó al recipiente de reacción. La mezcla se calentó a 70 °C durante 90 minutos, se filtró a través de Celite, y se concentró. El residuo se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice para proporcionar 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolinato de butilo (860 mg, 93 %).

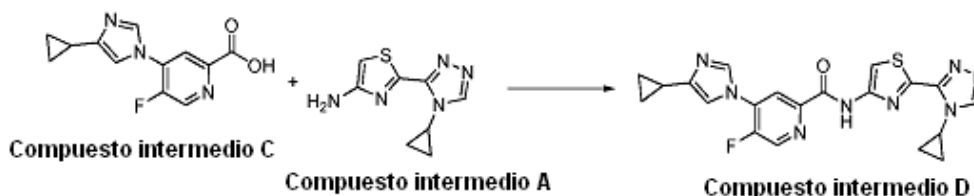
Etapa 3: Preparación de ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolínico

El 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolinato (640 mg, 2,11 mmol) se disolvió en HCl 1 N (5 ml) y la reacción

se calentó a 100 °C durante una noche. El disolvente se retiró, se añadió CH₃CN y el disolvente se retiró para proporcionar ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolínico que se usó directamente en reacciones posteriores (suponiendo una conversión de un 100 %).

5 Procedimiento representativo para reacción de acoplamiento de amida

Preparación de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-fluoropicolinamida (compuesto intermedio D)

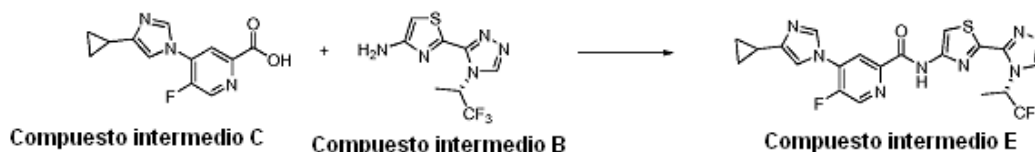


10

A una mezcla del compuesto intermedio C·HCl (340 mg, 1,2 mmol), compuesto intermedio A (261 mg, 1,26 mmol), HATU (638 mg, 1,68 mmol), y N-metil morfolina (330 µl, 3,00 mmol) se añadió DMF (5 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró, se volvió a disolver en una cantidad mínima de CH₃CN, y se añadió agua gota a gota hasta que se formó una suspensión espesa. Los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con CH₃CN para proporcionar 320 mg (rendimiento de un 61 %). M+1 = 437,2.

15

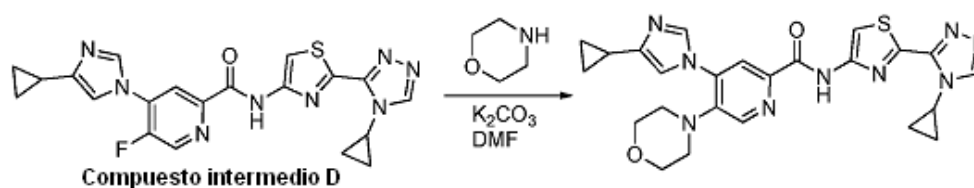
El Compuesto Intermedio E se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento



20

Procedimiento representativo para desplazamientos de S_NAr de fluoruro de arilo para producir los productos finales

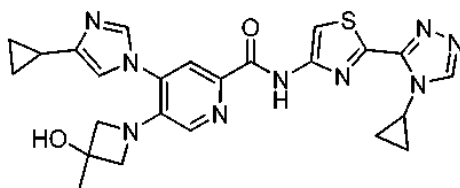
25 Preparación de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-morfolinopicolinamida



30 A una mezcla del compuesto intermedio D (450 mg, 1,03 mmol) y K₂CO₃ (430 mg, 3,09 mmol) en DMF (3 ml) se añadió morfolina (270 µl, 3,09 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por RP-HPLC para proporcionar 390 mg (rendimiento de un 75 %) de 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-morfolinopicolinamida. Todos los compuestos finales se aislaron en forma de la sal HCl a partir de la HPLC preparativa.

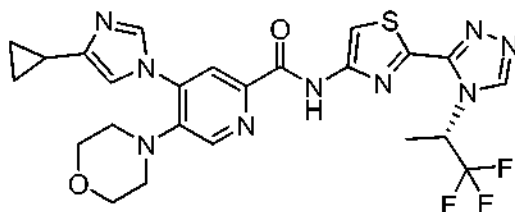
35 C₂₄H₂₅N₉O₂S. 504,2. (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 10,99 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 4,05-4,09 (m, 1H), 3,61-3,64 (m, 4H), 2,90-3,05 (m, 4H), 2,04-2,08 (m, 1H), 1,03-1,09 (m, 6H), 0,85-0,90 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar usando la amina apropiada y el compuesto intermedio indicado



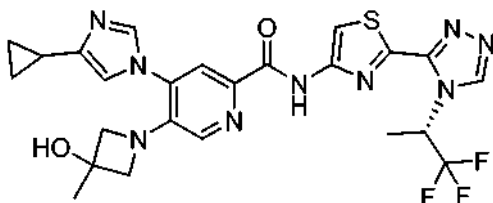
5
preparado a través del compuesto intermedio D

4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)picolinamida C₂₄H₂₅N₉O₂S. 504,2. (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 10,74 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 3,67 (dd, J = 8,0, 20,4 Hz, 4H), 2,01-2,06 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,03-1,10 (m, 6H), 0,83-0,86 (m, 2H).



15 Preparado a través del compuesto intermedio E

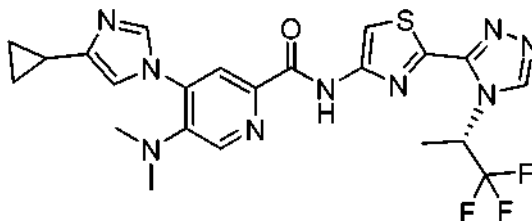
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolino-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida C₂₄H₂₄F₃N₉O₂S. 560,2. (M+1), RMN ¹H (DMSO) δ 11,46 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 4H), 2,90-2,94 (m, 4H), 2,02-2,06 (m, 1H), 1,83 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,03-1,07 (m, 2H), 0,86-0,88 (m, 2H).



25 Preparado a través del compuesto intermedio E

(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida C₂₄H₂₄F₃N₉O₂S. 560,1. (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 11,21 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,79 (pent, J = 7,2 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 8,0, 19,6 Hz, 4H), 2,68 (s, 1H), 2,02-2,05 (m, 1H), 1,82 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,01-1,06 (m, 2H), 0,81-0,85 (m, 2H).

30



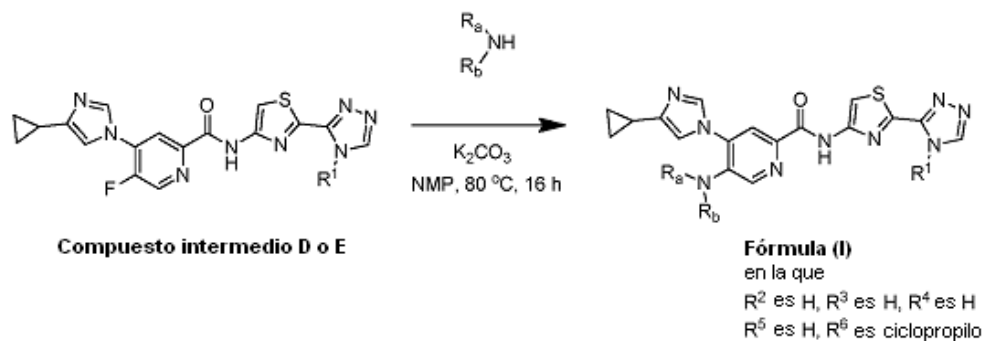
Preparado a través del compuesto intermedio E

35 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(dimetilamino)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida C₂₂H₂₂F₃N₉OS. 518,1. (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 11,32 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,55 (s, 1H),

8,17 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,80 (pent, J = 7,2 Hz, 1H), 2,73 (s, 6H), 2,02-2,06 (m, 1H), 1,83 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,01-1,06 (m, 2H), 0,84-0,88 (m, 2H).

Preparación general adicional de compuestos de fórmula (I)

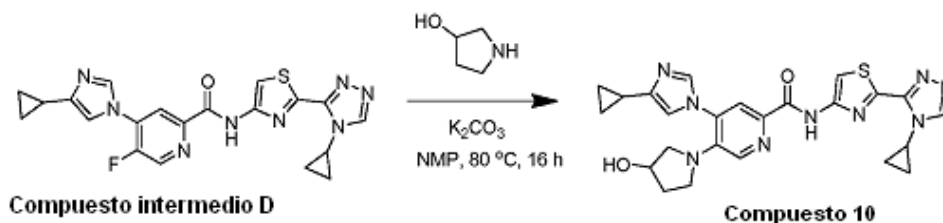
5



en las que R^a, R^b, y R¹ se definen en la fórmula (I).

- 10 En un vial de reacción de 2 ml se puso el nucleófilo de amina apropiado (4,1 equivalentes) y K₂CO₃ (6,1 equivalentes). A esto se le añadió una solución del Compuesto Intermedio D o E (1,0 equivalente) en NMP (0,15 M). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se añadió EtOAc. El sobrenadante resultante se transfirió a un tubo de recogida separado. El disolvente se retiró mediante Genevac, y el sólido resultante se lavó con agua y se secó para dar el producto deseado. La identidad del producto se verificó mediante análisis de LCMS.
- 15

Preparación de 4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-carboxamida



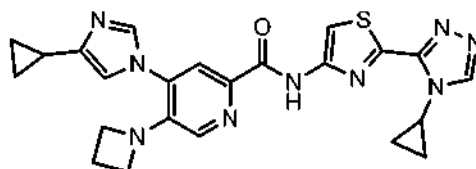
20

En un vial de reacción de 2 ml se puso clorhidrato de pirrolidin-3-ol (22,7 mg, 0,19 mmol) y K₂CO₃ (38 mg, 0,28 mmol). A esto se le añadió una solución del Compuesto Intermedio D (20 mg, 0,046 mmol) en NMP (0,3 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se añadió EtOAc (1 ml). El disolvente se retiró mediante Genevac, y el sólido resultante se lavó con agua y se secó para dar 4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-carboxamida (Compuesto 10). LRMS (ESI⁺) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₆N₉O₂S 504,2, 504,1.

25

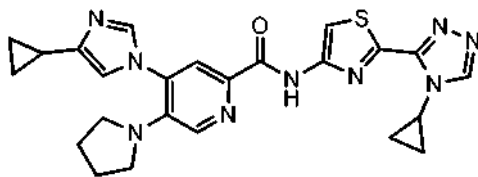
Los compuestos 6, 9, 12, 15 y 17 se prepararon de una manera similar usando el Compuesto Intermedio D.

30



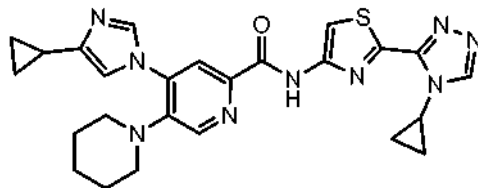
5-(azetidin-1-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridin-2-carboxamida (Compuesto 6). LRMS (ESI⁺) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₃N₉OS 474,2, encontrado: 474,2.

35



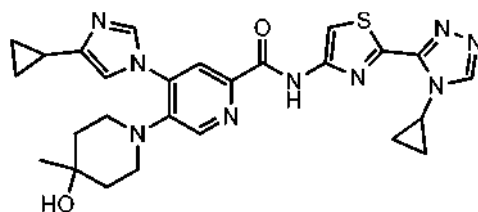
4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-pirrolidin-1-ilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 9). LRMS (ESI⁺) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₅N₉OS 488,2, encontrado: 488,2.

5



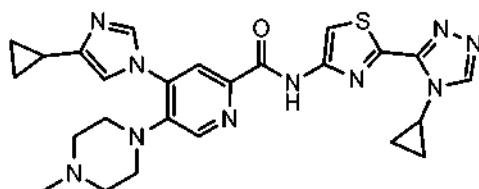
4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-piperidin-1-ilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 12). LRMS (ESI⁺) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₂₇N₉OS 502,2, encontrado: 502,1.

10



4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-carboxamida (Compuesto 15). LRMS (ESI⁺) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₂₉N₉O₂S 532, 2, encontrado: 532, 1.

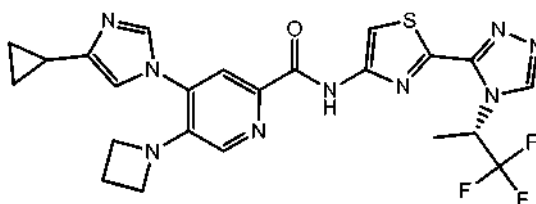
15



4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-carboxamida (Compuesto 17). LRMS (ESI⁺) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₂₈N₁₀OS 517,2, encontrado: 517,1.

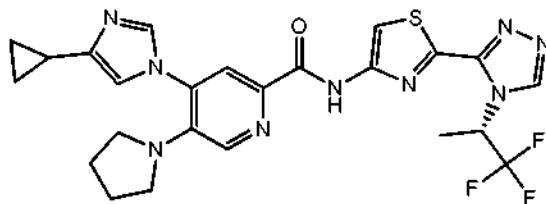
20

Los compuestos 7, 8, 11, 13, 14, y 16 se prepararon en un procedimiento de preparación general similar usando el Compuesto Intermedio E.



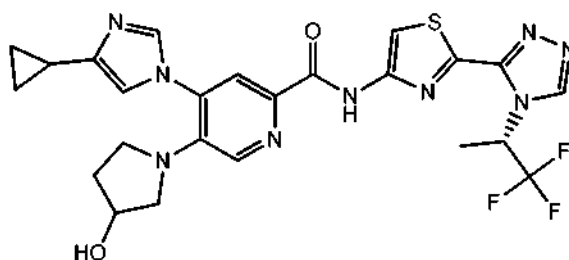
25

(S)-5-(azetidín-1-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida (Compuesto 7). LRMS (ESI⁺) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₂F₃N₉OS 530,2, encontrado: 530,2.



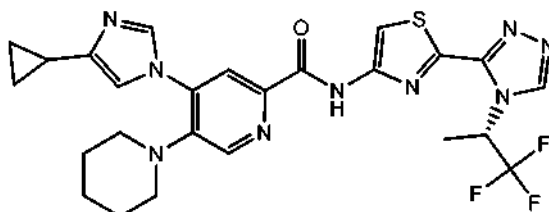
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida (Compuesto 8). LRMS (ESI⁺) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₄F₃N₉OS 544,2, encontrado: 543,8.

5



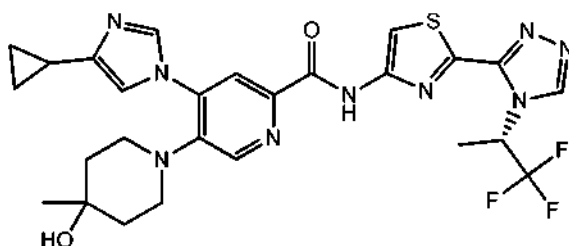
4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida (Compuesto 11). LRMS (ESI⁺) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₄F₃N₉O₂S 560,2, encontrado: 560,2.

10



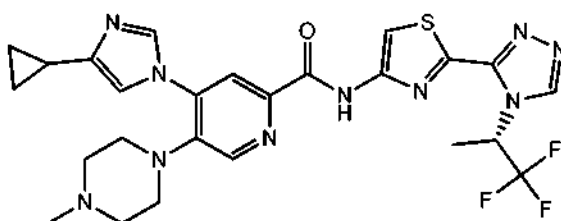
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(piperidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida (Compuesto 13). LRMS (ESI⁺) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₂₆F₃N₉OS 558,2, encontrado: 557,9.

15



(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida (Compuesto 14). LRMS (ESI⁺) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₂₈F₃N₉O₂S 588,2, encontrado: 587,9.

20



(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida (Compuesto 16) LRMS (ESI⁺) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₂₇F₃N₁₀OS 573,2, encontrado: 573,1.

5

Utilidad, Ensayo y Administración

Utilidad General

10 Se cree que los compuestos de Fórmula I son eficaces en el tratamiento de afecciones que responden a la administración de inhibidores de ASK1. De forma específica, los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades, por ejemplo trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares (incluyendo diabetes, nefropatía diabética, y otras complicaciones de diabetes), enfermedades cardio-renales, incluyendo enfermedad renal, enfermedades fibróticas, enfermedades respiratorias (incluyendo EPOC, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), y lesión pulmonar aguda), enfermedades hepáticas agudas y crónicas, y enfermedades neurodegenerativas.

15

Ensayo

20 El ensayo de actividad se realiza como se describe en los Ejemplos que siguen a continuación, y con procedimientos evidentes para un experto en la materia.

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferentes de la invención. Los expertos en la materia observada que las técnicas desveladas en los ejemplos que siguen a continuación representan técnicas descubiertas por el invento o inventores para funcionar bien en la práctica de la invención, y por lo tanto se puede considerar que constituyen modos preferentes para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberían observar, en vista de la presente divulgación, que se puedan realizar muchos cambios en las realizaciones específicas que se desvelan y aun obtener un resultado igual o similar sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención.

25

30

Ensayos biológicos

Para evaluar la actividad inhibidora de los compuestos de la invención frente a la ASK1 quinasa (Quinasa 1 reguladora de Señal de Apoptosis), su actividad se examinó usando un ensayo de ASK1 quinasa mediante TR-FRET que determinaba la cantidad de fosfato transferido a un sustrato peptídico a partir del ATP.

35

Materiales y Procedimientos

Reactivos

40

La ASK1 quinasa humana recombinante desfosforilada era de Gilead Sciences. El inhibidor de quinasa de molécula pequeña, estaurosporina (n.º de Catálogo S6942) y ditiotreitól (DTT, n.º de Catálogo 43815-5G) se obtuvieron de Sigma Chemicals (St. Louis, MO). El ATP (n.º de Catálogo 7724) era de Affymetrix (Santa Clara, CA) y los compuestos de ensayo eran de Gilead Sciences. El kit KinEASE™-STK S3 de HTRF se obtuvo en Cisbio (Bedford, Mass). Los demás reactivos eran de la calidad más elevada disponible en el mercado.

45

Ensayos

El ensayo mide el nivel de fosforilación de un sustrato peptídico biotinilado por la ASK1 quinasa usando detección con HTRF (6.1). Se trata de un inmunoensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia en tiempo resuelto, competitivo (TR-FRET), basándose en el manual de KinEASE™-STK de HTRF® de Cisbio (6.1). El compuesto de ensayo, sustrato peptídico de STK3 1 μM, 4 nM de ASK1 quinasa se incuban con tampón de MOP 10 mM, pH 7,0 que contiene acetato de Mg 10 mM, NP-40 al 0,025 %, DTT 1 mM, BSA al 0,05 % y glicerol al 1,5 % durante 30 minutos y a continuación se añade ATP 100 μM para comenzar la reacción de quinasa y se incubaba durante 3 h. El anticuerpo peptídico etiquetado con 1X de tampón de Criptato de Eu³⁺ que contenía EDTA 10 mM y Estreptavidina XL665 125 nM se añaden para parar la reacción y el sustrato peptídico fosforilado se detecta usando el lector de Multietiquetado Envision 2103 de PerkinElmer. La fluorescencia se mide a 615 nm (Criptato) y 665 nm (XL665) y para cada pocillo se calcula una proporción de 665 nm/615 nm. El nivel de TR-FRET resultante (una proporción de 665 nm/615 nm) es proporcional al nivel de fosforilación. En estas condiciones de ensayo, el grado de fosforilación del sustrato peptídico era lineal con el tiempo y la concentración para la enzima. El sistema de ensayo proporcionaba resultados coherentes con respecto a K_m y actividades específicas para la enzima. Para los experimentos de inhibición (valores de CI₅₀), las actividades se realizaron con concentraciones constantes de ATP, péptido y varias concentraciones fijas de inhibidores. La estaurosporina, el inhibidor de quinasa no selectivo, se usó como el control positivo. Todos los datos de actividad enzimática se informan como una media de la determinación por cuadruplicado.

65

Análisis de Datos

Los valores de CI_{50} se calcularon siguiendo la ecuación:

$$y = \text{Intervalo} / \{1 + (x / CI_{50})^s\} + \text{Fondo}$$

en la que x e y representan la concentración de inhibidores y actividad enzimática, respectivamente. La actividad enzimática se expresa como la cantidad de Fosfato incorporado en el sustrato peptídico a partir del ATP. El intervalo es el intervalo de y máximo (sin inhibidor, control de DMSO) y s es un factor de pendiente (6.2).

Resultados

Siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente, los compuestos de Fórmula (I) sometidos a ensayo inhibían ASK1 como se muestra a continuación.

| Ejemplo N.º | Nombre del compuesto | CI_{50} de ASK1 (nM) |
|-------------|---|------------------------|
| 1 | 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-morfolinopicolinamida | 1,44 |
| 2 | 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)picolinamida | 1,58 |
| 3 | (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolino-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida | 2,62 |
| 4 | (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida | 1,69 |
| 5 | (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(dimetilamino)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida | 1,88 |
| | Estaurosporina | 6,30 |

Los datos demuestran que los compuestos de fórmula (I) sometidos a ensayo son potentes inhibidores del receptor ASK-1.

20 Ensayo de ASK1 (Quinasa 1 Reguladora de Señal de Apoptosis) basado en 293 células (CE_{50} Celular)

La potencia celular de los compuestos se sometió a ensayo en células que expresaban de forma estable una construcción de indicador de AP-1:luciferasa (células 293/AP1-Luc - Panomics Inc., 6519 Dumbarton Circle, Fremont, CA). Las células se infectaron con un adenovirus que expresaba ASK1 activa para quinasa (631-1381 de ADNc de ASK1 de rata), que activará el factor de transcripción de AP-1 y aumentará la expresión de la luciferasa. Los inhibidores de ASK1 disminuirán la actividad enzimática de ASK1 y por lo tanto disminuirán en la actividad del factor de transcripción de AP-1 y la expresión de la luciferasa.

1. MATERIALES REQUERIDOS PARA ESTE PROTOCOLO

| Medios y Reactivos | Compañía de la Fuente | N.º de Catálogo |
|---|-----------------------|-----------------|
| Línea de Células Estables 293 de Indicador de AP-1 | Panomics | Desconocido |
| DMEM (c/ glucosa elevada, c/o L-glutamina, c/ piruvato, c/ HEPES | MediaTech | 15-018-CM |
| DMEM (c/ glucosa elevada, c/o L-glutamina, c/ piruvato, c/o HEPES, c/o rojo fenol | Invitrogen | 31053-028 |
| HEPES, 1 M | Invitrogen | 15630-080 |

| | | |
|---|--------------------------------------|--------------------|
| Piruvato Sódico, 100 mM | Invitrogen | 11360-070 |
| Suero Bovino Fetal, "FBS" | Hyclone | SH30088.03 |
| Pen-Estrep-Glut., "PSG" | Invitrogen | 10378-016 |
| Higromicina B | Calbiochem | 400052 |
| PBS de Dulbecco (estéril) | MediaTech | 21-030-CM |
| Tripsina-EDTA (0,25 %) | Invitrogen | 25200-056 |
| Sistema de Ensayo de Luciferasa Steady-Glo | Promega | E2550 |
| Material de laboratorio | Source | N.º de Catálogo |
| | | |
| Matraces (revestidos con poli-D-Lisina, 150 cm ² , tapa con ventilación) | BD Biosciences | 356538 |
| Placas (revestidas con poli-D-Lisina, 384 pocillos, blancas/transparentes, TCT estéril) | Greiner (a través de VWR Scientific) | 781944 (82051-354) |
| Tapa de Apoyo de Color Blanco | PerkinElmer | 6005199 |
| Tamices celulares (nailon de 40 um, anillo azul, ajusta viales cónicos de 50 ml) | VWR Scientific | 21008-949 |

2. MATERIALES DE REFERENCIA

1. Inserto del producto de la línea celular estable 293/AP1-Luc de Panomics.
2. Inserto del producto del Sistema de Ensayo de Luciferasa Steady-Glo de Promega.

3. MEDIOS REQUERIDOS

3. Medio de Crecimiento Completo, "CGM"
 - a. DMEM (MediaTech)
 - b. FBS al 10 %
 - c. PSG al 1 %
 - d. 100 ug/ml de Higromicina B

4. Medio de Ensayo, "AM"
 - a. DMEM (Invitrogen)
 - b. HEPES 25 mM
 - c. Piruvato Sódico 1 mM
 - d. PSG al 1 %

4. PROCEDIMIENTOS

25 Mantenimiento:

1. Células 293/AP1-Luc Mantener las células 293/A de acuerdo con las instrucciones del vendedor; células cosechadas a una confluencia de ~80 % en matraces T150 como sigue a continuación:
 - a. Aspirar el medio, lavar ligeramente con ~12 ml de D-PBS estéril, aspirar.
 - b. Añadir 5 ml de Tripsina -EDTA, inclinar ligeramente para revestir el matraz, e incubar ~5 min. a 37 °C.
 - c. No dar golpecitos al matraz; añadir 5 ml de CGM, lavar el matraz 4X con suspensión celular, transferir a un vial cónico de 50 ml, centrifugar 5 min. a 1200 rpm.
 - d. Aspirar el medio del sedimento celular, añadir de 20 a 30 ml de CGM, volver a suspender el sedimento mediante pipeteo 6X, pasar a través del tamiz celular para dispersar los grumos (si fuera necesario), y hacer el recuento de las células con hemocitómetro.

Día de Ensayo 1:

2. Cosechar las células como anteriormente, excepto el sedimento celular suspendido de nuevo.

Hacer el recuento de las células y diluir a $1,5 \times 10^5$ cells por ml; añadir adenovirus de modo que haya 5 unidades formadoras infecciosas por célula.

3. Cebiar (de 20 a 30 ml) y sembrar las células en placas de 384 pocillos revestidas con poli-D-Lisina de Greiner a $1,2 \times 10^4$ células por pocillo usando BioTek uFill (80 ul por pocillo).

4. Inmediatamente dosificar las placas con 0,4 ul de series de dosis del compuesto (en DMSO al 100 %) incubar 24 horas en incubadora humidificada (37 °C, CO₂ al 5 %).

Día de Ensayo 2:

5. Procesar las placas (de acuerdo con las instrucciones del fabricante) como sigue a continuación:

a. Colocar las placas en campana extractora de flujo laminar y no cubrir durante 30 minutos a temperatura ambiente para enfriar.

b. Retirar 60 ul de AM de los pocillos de ensayo

c. Añadir 20 ul por pocillo de sustrato de Luciérnaga Steady-Glo, dejar reposar durante 10-20 minutos a temperatura ambiente

d. Cubrir el fondo de las placas de ensayo con cinta adhesiva de color blanco.

e. Adquirir datos en un lector de placas de fluorescencia.

Los pocillos de control positivo con una inhibición de un 100 % se generaron mediante infección de las células con un adenovirus que expresaba el mutante de ASK1 catalíticamente inactivo con lisina para mutación de argina en el resto 709.

Resultado

| Ejemplo N.º | Nombre del compuesto | CI ₅₀ de ASK1 (nM) |
|-------------|---|-------------------------------|
| 1 | 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-morfolinopicolinamida | 13,15 |
| 2 | 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)picolinamida | 11,17 |
| 3 | (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolino-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida | 6,74 |
| 4 | (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida | 5,21 |
| 5 | (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(dimetilamino)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida | 7,12 |

Los datos mencionados anteriormente sugieren que los compuestos de fórmula (I), en particular los compuestos sometidos a ensayo presentan potente eficacia *in vitro*.

Ensayo de CXCL1 de sangre completa humana

Reactivos

La sangre humana recogida en tubos Vacutainer de vidrio con heparina sódica (BD Biosciences N.º 366480) se obtuvo en el Stanford Blood Center (Palo Alto, Ca). El tampón de lisis de Amonio-Cloruro-Potasio (ACK) de glóbulos rojos se obtuvo en Invitrogen (A10492-01). La solución salina tamponada con fosfato (PBS, 21-031-CV) y el medio de RPMI 640 (10-040-CV) se adquirieron en Cellgro. Los tubos cónicos de 50 ml eran de BD Biosciences (352070). Las placas de Filtro Multiscreen (MSBVS1210) usadas junto con el colector de vacío para placas de 96 pocillos (MAVM0960R) se adquirieron en EMD Millipore Inc. Las pipetas de transferencia (13-711-20) y el hemocitómetro (0267110) se adquirieron en Thermo Fisher Scientific. Un Allegra X15R de Beckmann Coulter se usó para todas las etapas de centrifugación en el aislamiento de las PBMC.

Los inhibidores de ASK1 y la Auranofina (Enzo Life Sciences Inc. BML-EI206-0100) se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO, N.º de catálogo 472301 de Sigma Aldrich) a una concentración de 10 mM y 100 mM, respectivamente. Las alícuotas se almacenaron congeladas a -20 °C hasta el momento de su uso y no se volvieron a usar ni se volvieron a congelar. Las diluciones en serie de inhibidores de ASK1 se realizaron en solución salina (pH 4,5-7, Hospira Inc, RL-2099). El tampón de extracción celular (FNN0011) y el cóctel de inhibidor de proteasa/fosfatasa de Halt (78442) se adquirieron en Life Technologies, Inc. y Thermofisher Scientific Inc., respectivamente. Un Agitador II de Boeckel Scientific se usó para agitar las placas entre tratamientos. La proteína CXCL1 se cuantificó con un ensayo de ELISA de Millipore.

10 **Tratamiento con el compuesto y estimulación con auranofina**

Una solución de reserva de DMSO de inhibidor de ASK1 10 mM se diluyó en solución salina para crear una solución de trabajo 100 µM (10x). Esto se sometió a una serie de diluciones en serie tres veces, de ocho puntos en solución salina, con cada concentración a 10x la concentración final pretendida. Se añadieron 10 µl de cada solución de trabajo 10x a ocho pocillos de una placa de 96 pocillos que contenía 90 µl de la sangre completa, creando un intervalo de dosis de 10 µM a 1,5 nM (la configuración de la placa de ensayo se muestra en la Figura 1) con ocho replicados por concentración. Las muestras se incubaron durante una hora en a 37 °C e incubadora con CO₂ al 5 %. Una solución de reserva de Auranofina 100 mM se diluyó a 100 µM en medio de RPMI y se añadieron 5 µl a cada pocillos de la placa de ensayo para preparar una concentración final de aproximadamente 5 µM. En las muestras de control que no se trataron con inhibidor de Ask1 o Auranofina, se añadieron DMSO/ solución salina en cantidades equivalentes de modo que los pocillos se incubaron con la concentración del compuesto de ensayo más elevada (concentración final de DMSO de un 0,1 %). Las muestras se incubaron en una incubadora a 37 °C/CO₂ al 5 % durante 24 horas con agitación suave. Al final del periodo de incubación, se añadieron 100 µl de medio de RPMI 1640 a cada pocillos, y las placas se mezclaron suavemente y a continuación se centrifugaron a 1000 x g durante 10 min a 4 °C para sedimentar las células. Se transfirieron 50 µl del sobrenadante resultante de cada pocillo a una nueva placa de ensayo de 96 pocillos y la cantidad de CXCL1 se cuantificó mediante un inmunoensayo Procarta siguiendo las instrucciones del fabricante. Cada compuesto se sometió a ensayo en sangre a partir de al menos dos donantes independientes.

30 **Figura 1. Configuración final de la placa de ensayo**

| Ensayo | | | | | | | | | | |
|---------------|---|---|--------|-------|-------|------|------|-----|-----|----|
| Compuesto µM | 0 | 0 | 0,0045 | 0,014 | 0,041 | 0,12 | 0,37 | 1,1 | 3,3 | 10 |
| Auranofina µM | 0 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Replicado 1 | | | | | | | | | | |
| Replicado 2 | | | | | | | | | | |
| Replicado 3 | | | | | | | | | | |
| Replicado 4 | | | | | | | | | | |
| Replicado 5 | | | | | | | | | | |
| Replicado 6 | | | | | | | | | | |
| Replicado 7 | | | | | | | | | | |
| Replicado 8 | | | | | | | | | | |

Análisis de Datos

Los datos se analizaron usando el software GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc. La Jolla, CA, USA) usando ajuste de curva de regresión no lineal contendiente variable para determinar los valores de CE₅₀. Se informa de la CE₅₀ media de al menos dos donantes independientes.

Resultados

| Ejemplo N.º | Nombre del Compuesto | WB CE ₅₀ nM (n = 4) |
|-------------|---|-----------------------------------|
| 1 | 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-morfolinopicolinamida | 243 |

| | | |
|---|--|-----|
| 3 | (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolino-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida | 202 |
|---|--|-----|

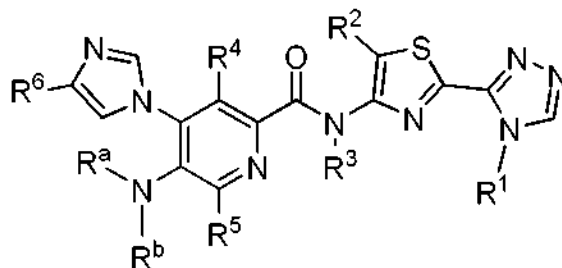
5 Los datos sugieren que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de ASK1 *in vivo* potentes. Las actividades de los Compuestos 6-17 se examinaron usando el ensayo que mide el nivel de fosforilación de un sustrato peptídico biotinilado con la ASK1 quinasa usando el mismo inmunoensayo de TR-FRET competitivo basándose en el manual de HTRF® KinEASE™-STK de Cisbio (6.1) como se ha descrito anteriormente. Los compuestos sometidos a ensayo inhibían a ASK1 como se muestra a continuación.

| Ejemplo N.º | Nombre del Compuesto | ASK1 CI ₅₀ (nM) |
|-------------|---|----------------------------------|
| 6 | 5-(azetidin-1-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridin-2-carboxamida | 2,4 |
| 7 | (S)-5-(azetidin-1-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida | 1,7 |
| 8 | (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida | 2,2 |
| 9 | 4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-pirrolidin-1-ilpiridin-2-carboxamida | 1,9 |
| 10 | 4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-carboxamida | 3 |
| 11 | 4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-[2-[4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,2,4-triazol-3-il]-1,3-tiazol-4-il]piridin-2-carboxamida | 2,2 |
| 12 | 4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-piperidin-1-ilpiridin-2-carboxamida | 2 |
| 13 | (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(piperidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida | 0,7 |
| 14 | 4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-N-[2-[4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,2,4-triazol-3-il]-1,3-tiazol-4-il]piridin-2-carboxamida | 1,8 |
| 15 | 4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-carboxamida | 2,5 |
| 16 | (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida | 2,1 |
| 17 | 4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-carboxamida | 3,1 |

Los datos demuestran que los compuestos sometidos a ensayo de fórmula (I) son potentes inhibidores del receptor ASK-1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

5

en la que:

- 10 R¹ es alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆, en donde el alquilo o el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de halógeno;
 R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con halo.
 R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;
 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;
 R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, OR^a o -NHR^a;
 15 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆ en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o 1 o 2 átomos de halógeno;
 R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o de nitrógeno en el anillo;

20

o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

- 25 R¹ es alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆, en donde el alquilo o el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de halógeno;
 R² es hidrógeno;
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ y R⁵ son los dos hidrógeno;
 30 R⁶ es alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆;
 R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de cuatro a seis miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; en donde el grupo heterocíclico está además opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₃ e hidroxilo;

35

o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

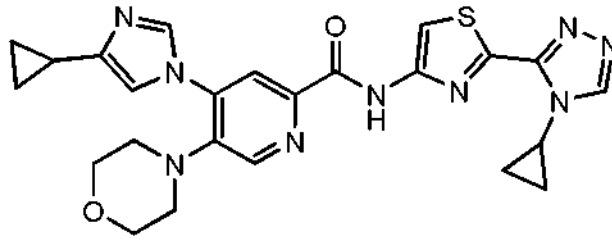
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

- 40 R¹ es alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo, en donde el grupo alquilo está sustituido con tres átomos de flúor;
 R² es hidrógeno;
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ y R⁵ son los dos hidrógeno;
 R⁶ es ciclopropilo;
 45 R^a y R^b son los dos alquilo C₁-C₃ o R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de cuatro a seis miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; en donde el grupo heterocíclico está además opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₃ e hidroxilo;

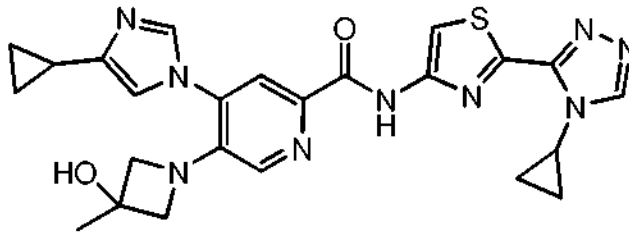
50

o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

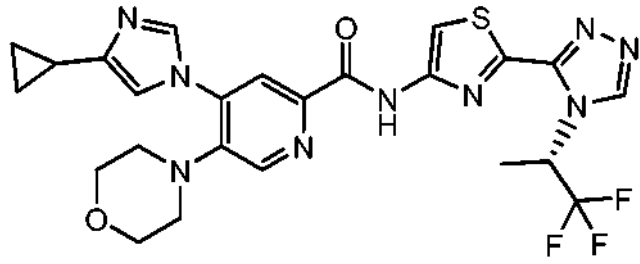
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:



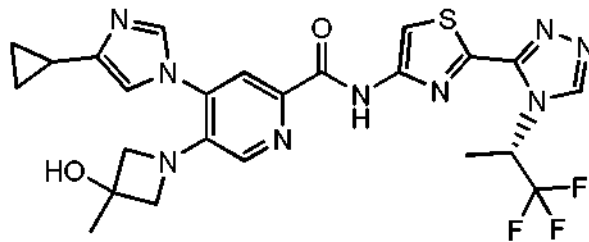
es decir 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-morfolinopicolinamida;



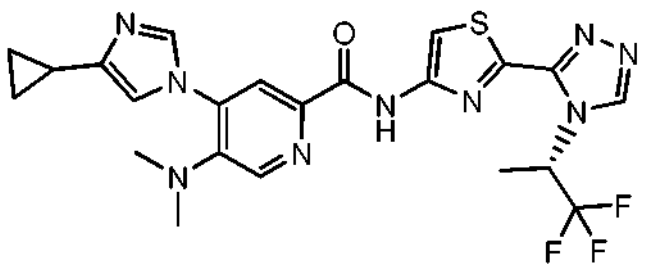
5 es decir 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)picolinamida;



10 es decir (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-morfolino-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;



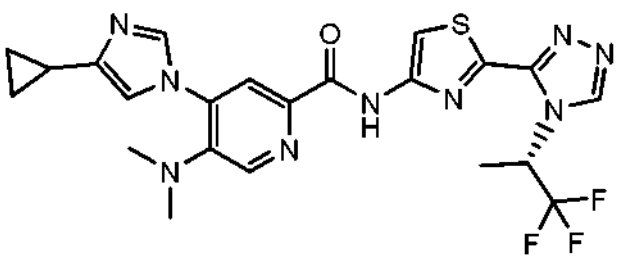
15 es decir (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;



es decir (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(dimetilamino)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida; o una sal o un enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

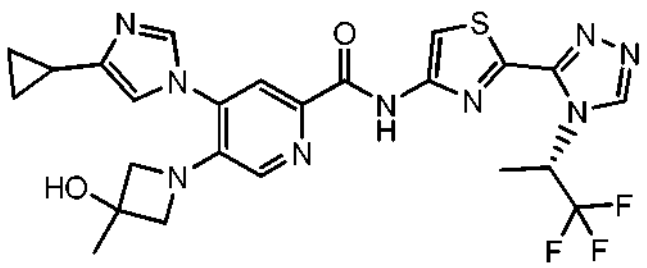
5

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el compuesto es



10 es decir (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(dimetilamino)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida o una sal o un enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

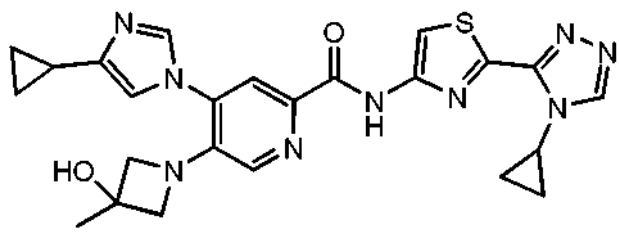
6. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el compuesto es



15

es decir (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida o una sal o un enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

20 7. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el compuesto es



25 es decir 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)picolinamida o una sal o un enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo, en donde alquilo o ciclopropilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres

átomos de flúor;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ y R⁵ son los dos hidrógeno;

5 R⁶ es alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o ciclopropilo, en donde ciclopropilo está sustituido con uno a dos átomos de flúor;

R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino; en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₃ e hidroxilo;

10 o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, fluorociclopropilo, difluorociclopropilo o ciclopropilo;

15 R² es hidrógeno;

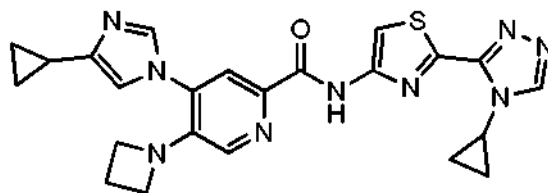
R³ es hidrógeno;

R⁴ y R⁵ son los dos hidrógeno;

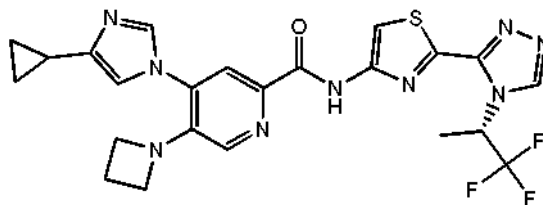
R⁶ es metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, fluorociclopropilo, difluorociclopropilo o ciclopropilo;

20 R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino; en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre metilo, etilo, propilo e hidroxilo; o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

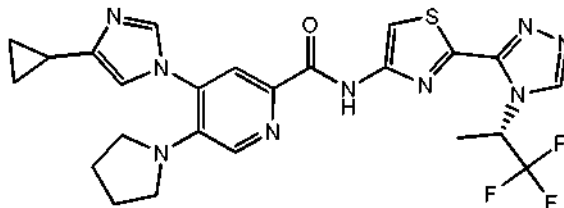
25 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:



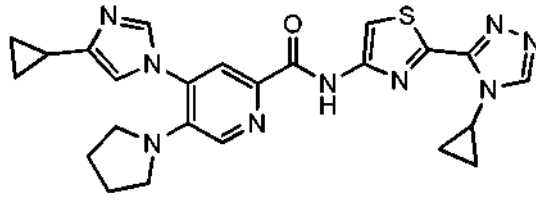
30 5-(azetidín-1-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridin-2-carboxamida;



35 (S)-5-(azetidín-1-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;

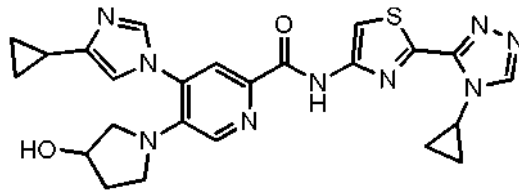


40 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;



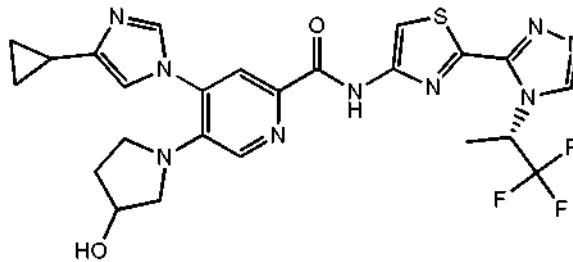
4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-pirrolidin-1-ilpiridin-2-carboxamida;

5



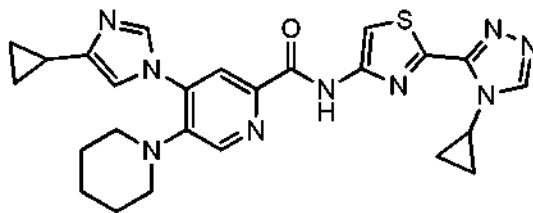
4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-carboxamida;

10



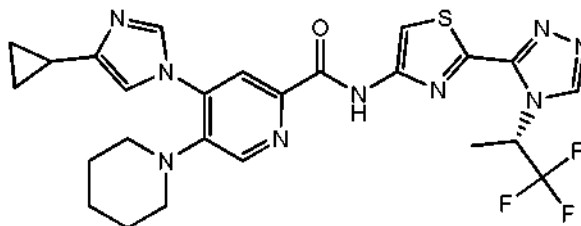
4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;

15



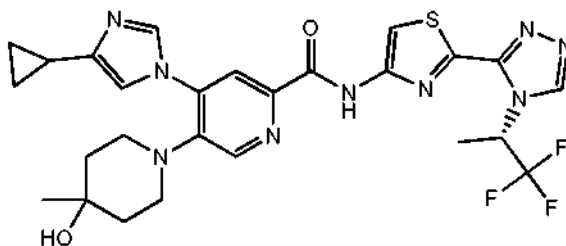
4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-piperidin-1-ilpiridin-2-carboxamida;

20



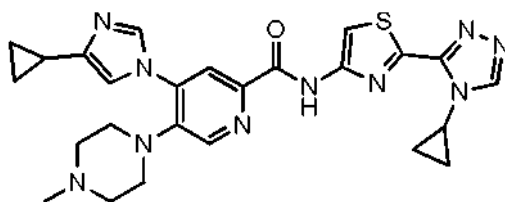
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(piperidin-1-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;

25



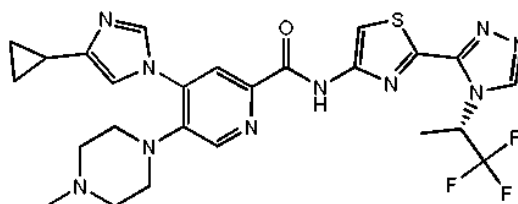
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)thiazol-4-il)picolinamida;

5



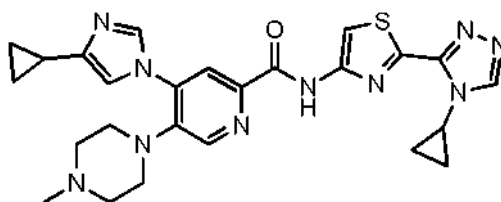
4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-carboxamida;

10



(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)thiazol-4-il)picolinamida; y

15



4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-carboxamida; o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

20

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-10 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25

12. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-10 para uso en terapia.

30

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la terapia es un tratamiento de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares (incluyendo diabetes, nefropatía diabética y otras complicaciones de la diabetes), enfermedades cardio-renales, incluyendo enfermedad renal, enfermedades fibróticas, enfermedades respiratorias (incluyendo EPOC, fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y lesión pulmonar aguda), enfermedades hepáticas agudas y crónicas y enfermedades neurodegenerativas.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la terapia es tratar una enfermedad renal crónica.

35

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la terapia es tratar fibrosis pulmonar o de fibrosis renal.