

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 703**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2014 PCT/US2014/070362**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15095059**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2014 E 14824288 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3083615**

54 Título: **Inhibidores de la quinasa que regula la señal de apoptosis**

30 Prioridad:

20.12.2013 US 201361918784 P

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

18.11.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

NOTTE, GREGORY

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 731 703 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

Inhibidores de la quinasa que regula la señal de apoptosis

5

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad inhibitoria de la enzima, y a estos compuestos para uso en el tratamiento de condiciones mediadas por ASK1, incluyendo trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, incluyendo la enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos. También se describen métodos para su preparación.

ANTECEDENTES

[0002] Las cascadas de señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) unen diversas colas extracelulares e intracelulares a las respuestas de estrés celular apropiadas, que incluyen crecimiento celular, diferenciación, inflamación y apoptosis (Kumar, S., Boehm, J. y Lee)., JC (2003) Nat. Rev. Drug Dis. 2: 717-726; Pimienta, G., y Pascual, J. (2007) Cell Cycle, 6: 2826-2632). Los MAPK existen en tres grupos, MAP3K, MAP2K y MAPK, que se activan secuencialmente. Los MAPK3 responden directamente a las señales ambientales y fosforilan los MAP2K, que a su vez fosforilan los MAPK específicos. Los MAPK luego mediaron la respuesta celular apropiada mediante la fosforilación de sustratos celulares, incluidos los factores de transcripción que regulan la expresión génica.

[0003] La quinasa de regulación de señal de apoptosis 1 (ASK1) es un miembro de la familia de proteína quinasa quinasa activada por mitógeno de la familia ("MAP3K") que activa la proteína quinasa c-Jun N-terminal ("JNK") y quinasa p38 MAP (Ichijo, H., Nishida, E., Irie, K., Dijke, PT, Saitoh, M., Moriguchi, T., Matsumoto, K., Miyazono, K., y Gotoh, Y. (1997) Science, 275, 90-94). ASK1 se activa mediante una variedad de estímulos que incluyen estrés oxidativo, especies reactivas de oxígeno (ROS), LPS, TNF- α , FasL, estrés 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). ASK1 se activa mediante autofosforilación en Thr838 en respuesta a estas señales y, a su vez, fosforila MAP2K, como MKK3/6 y MKK4/7, que luego fosforilan y activan p38 y JNK MAPK, respectivamente. ASK2 es un MAP3K relacionado que comparte una homología de secuencia del 45% con ASK1 (Wang, XS, Diener, K., Tan, TH. Y Yao, Z. (1998) Biochem. Biophys. Res. Commun. 253, 33-37. Aunque la distribución tisular de ASK2 está restringida, en algunos tipos de células, se ha informado que ASK1 y ASK2 interactúan y funcionan juntos en un complejo de proteínas (Takeda, K., Shimozone, 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., et al. (2009) Embo J. 28: 843-853). En condiciones no estresadas, ASK1 se mantiene en estado inactivo mediante la unión a su represor Tioredoxin (Trx) (Saitoh, M., Nishitoh, H., Fuji, M., Takeda, K., Tobiume, K., Sawada, Y., Kawabata, M., Miyazono, K., e Ichijo, H. (1998) Embo J. 17: 2596-2606), y por asociación con AKT (Zhang, L., Chen, J. y Fu, H. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 96: 8511-8515).

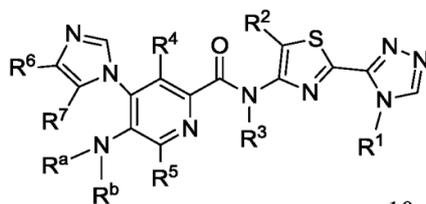
[0004] La fosforilación de la proteína ASK1 puede conducir a la apoptosis u otras respuestas celulares dependiendo del tipo de célula. Se ha informado que la activación y señalización de ASK1 desempeñan un papel importante en una amplia gama de enfermedades que incluyen trastornos neurodegenerativos, cardiovasculares, inflamatorios, autoinmunitarios y metabólicos. Además, ASK1 se ha implicado en la mediación del daño a los órganos después de la isquemia y la reperfusión del corazón, el cerebro y el riñón (Watanabe et al. (2005) BBRC 333, 562-567; Zhang et al., (2003) Life Sci 74-37-43; Terada y otros (2007) BBRC 364: 1043-49). La evidencia emergente sugiere que ASK2, ya sea solo o en un complejo con ASK1, también puede jugar un papel importante en las enfermedades humanas. Por lo tanto, los agentes terapéuticos que funcionan como inhibidores de los complejos de señalización ASK1 y ASK2 tienen el potencial de remediar o mejorar la vida de los pacientes que padecen tales afecciones.

[0005] La publicación de Estados Unidos N° 2007/0276050 describe métodos para la identificación de inhibidores de ASK1 útiles para prevenir y/o tratar la enfermedad cardiovascular y métodos para prevenir y/o tratar la enfermedad cardiovascular en un animal. Los métodos comprenden administrar al animal un inhibidor de ASK1 y, opcionalmente, un compuesto hipertensivo. La publicación de EE.UU. N° 2007/0167386 informa sobre un fármaco para al menos uno de prevención y tratamiento de la insuficiencia cardíaca que contiene un compuesto que inhibe la expresión funcional de la proteína ASK1 en un cardiomiocito, y un método para detectar el fármaco. El documento WO2009027283 describe compuestos de triazolopiridina, métodos para su preparación y métodos para tratar trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0006] La presente invención proporciona nuevos compuestos que funcionan como inhibidores de ASK1,

composiciones y a los nuevos compuestos para uso en métodos. En un primer aspecto, la solicitud se refiere a compuestos como se expone en la reivindicación 1. También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (I):



10

(I)

en donde:

R¹ es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ heterocicloalquilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ heterocicloalquilo, fenilo, fenoxi, ciano, OR¹¹, C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, N(R¹¹)C(O)OR¹², N(R¹¹)C(O)R¹², NR¹¹R¹², N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)(R¹²), C(O)N(R¹¹)(R¹²), C₁-C₆ alquilo-R¹¹, C₁-C₆ alquilo-OR¹¹, C₃-C₆ cicloalquil-R¹¹, y C₃-C₆ cicloalquilo-OR¹¹;

R² es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo en donde el resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro miembros de átomos de halógeno;

R₃ es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

R₄ es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

R₅ es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

R₆ es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ heterocicloalquilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ heterocicloalquilo, fenilo, fenoxi, ciano, OR¹¹, NR¹¹R¹², C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, N(R¹¹)C(O)OR¹², N(R¹¹)C(O)R¹², NR¹¹R¹², N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)(R¹²), C(O)N(R¹¹)(R¹²), C₁-C₆ alquilo-R¹¹, C₁-C₆ alquilo-OR¹¹, C₃-C₆ cicloalquil-R¹¹, y C₃-C₆ cicloalquilo-OR¹¹;

R₇ es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo; y

R^a y R^b son independientemente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de tres a doce miembros, en donde el grupo heterocíclico es un monocíclico, grupo bicíclico fusionado o con puente o espirocíclico opcionalmente sustituido con un átomo de oxígeno o nitrógeno en el anillo, en donde el grupo C₁-C₆ alquilo o el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno a cuatro miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁-C₆ alquilo, hidroxilo, ciano, oxo, halo, fenilo, fenoxi, C₁-C₆ carbonilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ heterocicloalquilo, C₁-C₆ alquilo-R¹¹, OR¹¹, NR¹¹R¹², C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, N(R¹¹)C(O)OR¹², N(R¹¹)C(O)R¹², NR¹¹R¹², N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)(R¹²), C(O)N(R¹¹)(R¹²), C₁-C₆ alquilo-R¹¹, C₁-C₆ alquilo-OR¹¹, C₃-C₆ cicloalquil-R¹¹, y C₃-C₆ cicloalquilo-OR¹¹;

en la que R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, en donde R¹¹ y R¹² están además opcionalmente sustituidos con uno a tres miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, C₁-C₃ alcoxi, C₁-C₃ haloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, átomos de hidroxilo, o halógeno; R¹¹ y R¹² pueden combinarse opcionalmente con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico,

o una de sus sales, ésteres o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

[0007] En un segundo aspecto, la presente solicitud se refiere a compuestos tal como se establece en la reivindicación 1 para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente que es susceptible al tratamiento por un inhibidor de ASK1. Dichas enfermedades incluyen trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares (incluida la diabetes, la nefropatía diabética y otras complicaciones de la diabetes), enfermedades cardiovasculares, incluida la enfermedad renal, enfermedades fibróticas, enfermedades respiratorias (incluida la EPOC, fibrosis pulmonar idiopática), y lesión pulmonar aguda), enfermedades hepáticas agudas y crónicas, y enfermedades neurodegenerativas.

[0008] En un tercer aspecto, la solicitud se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0009] En un cuarto aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica, fibrosis renal y fibrosis pulmonar

5 **[0010]** En un quinto aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método de tratamiento de un paciente en necesidad del mismo con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 y una cantidad terapéutica efectiva de uno o más agentes terapéuticos.

10 **[0011]** En otro aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de la reivindicación 1 para uso en terapia.

[0012] En otro aspecto, la divulgación se refiere al uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares (incluyendo la 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.

15 **[0013]** En otro aspecto, la solicitud se refiere a un kit que comprende los compuestos de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de los mismos. En un aspecto adicional, el kit comprende una etiqueta o instrucciones de uso.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones y parámetros generales

25 **[0014]** Tal como se utiliza en la presente solicitud, las siguientes palabras y frases están destinadas generalmente a tener los significados como se expone a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario.

30 **[0015]** El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y similares.

35 **[0016]** El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente, que tiene 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados de entre los grupos indicados.

[0017] El término "alquileno" se refiere a un dirradical de una cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada, que tiene típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono). Este término se ejemplifica por grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-), y similares.

40 **[0018]** El término "amino" se refiere al grupo -NH₂. El término amino sustituido se refiere a un grupo NHR^a, NR^aR^b o NR¹¹R¹² en el que R^a, R^b, R¹¹ y R¹² (que pueden ser iguales o diferentes) representan los grupos sustituyentes.

45 **[0019]** El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 6 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares.

50 **[0020]** El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo.

[0021] El término "haloalquilo" se refiere a alquilo de 1-4 (o como se indica) átomos de carbono sustituidos por 1, 2, 3 o 4 átomos de halo o según sea químicamente permisible. Cuando un residuo o miembro está sustituido con más de un halógeno, se puede hacer referencia al usar un prefijo correspondiente al número de restos halógenos unidos. Por ejemplo, dihaloarilo, dihaloalquilo y trihaloarilo se refieren a arilo y alquilo sustituidos con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno; así, por ejemplo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo y 3,5-difluoro-4-clorofenilo está dentro del alcance del dihaloarilo. Otros ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo (-CHF₂), trifluorometilo (-CF₃), fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, perfluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, perfluoropropilo, fluorobutilo, y perfluorobutilo. Tal como se usa en el presente documento, el término "trifluoropropilo" abarca las sustituciones con flúor en cualquier posición de carbono e incluye, entre otros, 1,1,1-trifluoropropanilo y 1,1,1-trifluoroisopropanilo.

60 **[0022]** El término "acilo" indica un grupo -C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0023] El término "acilhaluro" se refiere al grupo -C(O)X, donde X es un átomo de halógeno, preferiblemente cloro.

[0024] Los términos "heterocíclico", "heterocíclico" y "heterociclo" son sinónimos y se refieren a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos que están fusionados, puenteados o espirocíclicos. Los grupos heterocíclicos comprenden de 1 a 12 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y/u oxígeno dentro del anillo. Como se usa en el presente documento, el término "heterocíclico de siete a diez miembros" se refiere a un grupo heterocíclico como se definió anteriormente, en el que el número total de miembros del anillo es de siete a diez y se realiza un ajuste para el número de átomos de carbono en función del número de heteroátomos en el anillo. Además, el término "grupo bicíclico heterocíclico de seis a diez miembros" se refiere a un grupo bicíclico heterocíclico que puede estar fusionado, puenteado o espirocíclico como se indica, en donde el número total de miembros del anillo es de seis a diez y se realiza el ajuste para el número de los átomos de carbono se basan en el número de heteroátomos en el anillo. A modo de ejemplo, los grupos heterocíclicos incluyen morfolino, piperidinilo, piperazino, dihidropiridino y similares.

[0025] El término "alcoxi" se refiere al grupo "alquil-O-". Los ejemplos de grupos alcoxi pueden incluir metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

[0026] El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo), múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo, fluorenilo, y antrilo). Los grupos arilo tienen 6 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C₆₋₂₀), o 6 a 12 átomos de anillo en el carbono (es decir, arilo C₆₋₁₂). Si uno o más grupos arilo se fusionan con un anillo heteroarilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo.

[0027] Los términos "opcional" u "opcionalmente" significa que pueden o no producirse el evento o circunstancia descrito a continuación, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no es así.

[0028] El término "sustituido" significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado está reemplazado con un resto distinto de hidrógeno, a condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado. Como se usa en este documento, el miembro o grupo sustituido puede estar ubicado en cualquier posición del átomo o grupo designado. Por ejemplo, el grupo heterocíclico (por ejemplo, 1,4-oxazepanilo) que está sustituido con un miembro ciano significa que el miembro ciano puede estar ubicado en cualquier posición del grupo heterocíclico.

[0029] Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono.

[0030] La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en este documento incluye (y describe) realizaciones que se dirigen a ese valor o parámetro en sí. Por ejemplo, la descripción que hace referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

[0031] Un compuesto de una fórmula dada (por ejemplo, el "compuesto de Fórmula (I)") pretende abarcar los compuestos representativos descritos en la presente, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, hidratos, polimorfos, y profármacos de tales compuestos.

[0032] La presente solicitud también incluye compuestos de Fórmula (I) en la que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono es/son sustituidos por deuterio. Dichos compuestos exhiben una mayor resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media de cualquier compuesto de Fórmula I cuando se administran a un mamífero. Ver, por ejemplo, Foster, "Efectos de isótopos de deuterio en estudios de metabolismo de fármacos", Trends Pharmacol. Sci. 5 (12): 524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

[0033] Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo los compuestos de Fórmula (I), también está destinada a representar formas no marcadas, así como formas de los compuestos etiquetadas isotópicamente.

[0034] El término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular.

[0035] El término "estereoisómeros" se refiere a isómeros que difieren solo en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio. Como se denominan comúnmente en la técnica, los estereoisómeros pueden ser enantiómeros o diastereoisómeros. El término "enantiómeros" se refiere a un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. El término "diastereoisómeros" se refiere a estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

5 [0036] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o variantes de los mismos se refieren a una cantidad que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, cuando se administra a un paciente mamífero, tal como un paciente humano, en necesidad de tal tratamiento. La cantidad terapéuticamente efectiva variará dependiendo del sujeto (por ejemplo, un ser humano) y la condición de la enfermedad que se está tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la condición de la enfermedad, la forma de administración y similares, que pueden determinarse fácilmente por alguien de habilidad ordinaria en la técnica.

10 [0037] Los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren a cualquier administración de un compuesto de la presente solicitud o en la práctica del método de la presente solicitud con el fin de (i) la protección contra la enfermedad, es decir, haciendo que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollan; (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o (iii) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos.

15 [0038] En muchos casos, los compuestos descritos en este documento 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.

20 [0039] El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, solo a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquil aminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquil aminas sustituidas, di(alquil sustituidas) aminas, tri(alquil sustituidas) aminas., alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas y similares. También se incluyen aminas donde los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo.

30 [0040] Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas 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 cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico y similares.

35 [0041] El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar ingredientes activos suplementarios en las composiciones.

40 [0042] "Enfermedades coronarias" o "enfermedades cardiovasculares" se refieren a enfermedades cardiovasculares que surgen de cualquiera o más de uno de, por ejemplo, insuficiencia cardíaca (incluida la insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica), insuficiencia cardíaca aguda, isquemia, isquemia recurrente, infarto de miocardio, arritmias, angina (incluyendo angina inducida por ejercicio, angina variante, angina estable, angina inestable), síndrome coronario agudo, diabetes y claudicación intermitente.

50 [0043] "Claudicación intermitente" significa el dolor asociado con la enfermedad de la arteria periférica. "Enfermedad de la arteria periférica" o PAD es un tipo de enfermedad vascular periférica oclusiva (PVD). PAD afecta las arterias fuera del corazón y el cerebro. El síntoma más común de la PAD es un doloroso calambre en las caderas, los muslos o las pantorrillas al caminar, subir escaleras o hacer ejercicio. El dolor se llama claudicación intermitente. Cuando se enumera el síntoma de claudicación intermitente, se pretende incluir tanto PAD como PVD.

55 [0044] "Arritmia" se refiere a cualquier frecuencia cardíaca anormal. "Bradycardia" se refiere a la frecuencia cardíaca anormalmente lenta, mientras que la taquicardia se refiere a una frecuencia cardíaca anormalmente rápida. Tal como se usa en el presente documento, el tratamiento de la arritmia pretende incluir el tratamiento de las taquicardias supraventriculares, como la fibrilación auricular, el aleteo auricular, la taquicardia por reentrada nodal AV, la taquicardia auricular y la taquicardia ventricular (VT), incluida la taquicardia ventricular idiopática, la fibrilación ventricular, el síndrome de preexcitación y Torsade de Pointes (TdP).

60 [0045] "Farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para su uso en preparaciones farmacéuticas, generalmente consideradas como seguras para tal uso, oficialmente ensayado por una agencia reguladora de un gobierno nacional o estatal para tal uso, o incluido en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea reconocida para su uso en animales, y más particularmente en humanos.

65 [0046] "Profármaco" se refiere a un compuesto que está diseñado químicamente para liberar de manera eficiente el fármaco original después de superar las barreras biológicas para la administración oral.

[0047] "Polimorfo" se refiere a las diferentes formas cristalinas de un compuesto, que resulta de la posibilidad de al menos dos disposiciones diferentes de las moléculas del compuesto en el estado sólido. Los polimorfos de un compuesto dado serán diferentes en estructura cristalina pero idénticos en estado líquido o vapor. Las diferentes formas polimórficas de una sustancia dada pueden diferir entre sí con respecto a una o más propiedades físicas, como la solubilidad y la disociación, la densidad real, la forma del cristal, el comportamiento de compactación, las propiedades de flujo y/o la estabilidad del estado sólido. Un experto en la técnica es consciente de los procesos para generar polimorfos de compuestos cristalinos. Por lo tanto, las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) están dentro del ámbito de la presente solicitud.

[0048] En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I), en donde:

R¹ es C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ heterocicloalquilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ heterocicloalquilo, fenilo, fenoxi, ciano, OR¹¹, C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, N(R¹¹)C(O)OR¹², N(R¹¹)C(O)R¹², N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)(R¹²), C(O)N(R¹¹)(R¹²), NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo-R¹¹, C₁-C₆ alquilo-OR¹¹, C₃-C₆ cicloalquil-R¹¹, y C₃-C₆ cicloalquil-OR¹¹;

R² es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo, en donde el resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro miembros de átomos de halógeno;

R₃ es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

R₄ es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

R₅ es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

R₆ es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ heterocicloalquilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ heterocicloalquilo, fenilo, fenoxi, ciano, OR¹¹, C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, N(R¹¹)C(O)OR¹², N(R¹¹)C(O)R¹², N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)(R¹²), NR¹¹R¹², C(O)N(R¹¹)(R¹²), C₁-C₆ alquilo-R¹¹, C₁-C₆ alquilo-OR¹¹, C₃-C₆ cicloalquil-R¹¹, y C₃-C₆ cicloalquil-OR¹¹;

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo; y

R^a y R^b son independientemente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de tres a doce miembros, en donde el grupo heterocíclico es un monocíclico, grupo bicíclico fusionado o con puente o espirocíclico opcionalmente sustituido con un átomo de oxígeno o nitrógeno en el anillo, en donde el grupo C₁-C₆ alquilo o el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno a cuatro miembros, en el mismo o diferente átomo/ubicación, seleccionados independientemente del grupo que consiste de C₁-C₆ alquilo, hidroxilo, ciano, oxo, halo, fenilo, fenoxi, C₁-C₆ carbonilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ heterocicloalquilo, C₁-C₆ acilo, C₁-C₆ alquilo-R¹¹, OR¹¹, NR¹¹R¹², C(O)NR¹¹, R¹¹ o R¹², R¹¹NR¹², C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, N(R¹¹)C(O)OR¹², N(R¹¹)C(O)R¹², N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)(R¹²), y C(O)N(R¹¹)(R¹²);

en donde R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, en donde R¹¹ y R¹² están además opcionalmente sustituidos con uno a tres miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, C₁-C₃ alcoxi, C₁-C₃ haloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, átomos de hidroxilo, o halógeno; R¹¹ y R¹² pueden combinarse opcionalmente con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico,

o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

[0049] También se describe aquí un compuesto de Fórmula (I), en donde

R¹ es C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₂-C₆ heterocicloalquilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro miembros seleccionados independientemente de halo, OR¹¹, y NR¹¹R¹²;

R² es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R³ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₂-C₆ heterocicloalquilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro miembros seleccionados independientemente de halo, OR¹¹, y NR¹¹R¹²

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de cuatro a diez miembros que es un grupo monocíclico o un grupo bicíclico fusionado o con puente o espirocíclico que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o nitrógeno en el heterocíclico grupo, en el que el heterocíclico está además opcionalmente sustituido con uno a cuatro miembros, en el mismo o diferente átomo/ubicación, independientemente seleccionado de C₁-C₆ alquilo, hidroxilo, ciano, oxo, halo, C₁-C₆ carbonilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ heterocicloalquilo, C₁-C₆ acilo, C₁-C₆ alquilo-R¹¹, OR¹¹, C(O)NR¹¹ en donde R¹¹ es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o haloC₁-C₆ alquilo;

o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

[0050] También se describe aquí un compuesto de Fórmula (I), en donde

R¹ es C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₂-C₆ heterocicloalquilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;

R² es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R³ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁵ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₂-C₆ heterocicloalquilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo monocíclico heterocíclico de cuatro a diez miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o nitrógeno, o un grupo bicíclico o espirocíclico heterocíclico fusionado o con puentes de seis a doce miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o nitrógeno en el grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o espirocíclico, en el que el grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o espirocíclico está opcionalmente sustituido con uno a cuatro miembros seleccionados independientemente entre C₁-C₆ alquilo, hidroxilo, ciano, oxo, halo, C₁-C₆ carbonilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ heterocicloalquilo, C₁-C₆ acilo, C₁-C₆ alquilo-R¹¹, OR¹¹, C(O)nR¹¹, en donde R¹¹ es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₆ haloalquilo;

o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

[0051] También se describe aquí un compuesto de Fórmula (I), en donde

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

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, en el que el resto alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo; y

R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo monocíclico heterocíclico de cuatro a ocho miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o nitrógeno, o un grupo bicíclico o espirocíclico heterocíclico fusionado o con puentes de seis a diez miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o nitrógeno en el grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o espirocíclico, en donde el grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o espirocíclico está más opcionalmente sustituido con uno a tres miembros independientemente seleccionados de C₁-C₆ alquilo, ciano, oxo, halo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ heterocicloalquilo, OR¹¹, C(O)N-R¹¹ en donde R¹¹ es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₆ haloalquilo; o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

[0052] También se describe aquí un compuesto de Fórmula (I), en el que

R¹ es C₁-C₃ haloalquilo o C₃-C₆ cicloalquilo;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es haloalquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆;

R⁷ es hidrógeno o C₁-C₃ alquilo;

R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo monocíclico heterocíclico de cuatro a ocho miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o nitrógeno, o un grupo bicíclico o espirocíclico fusionado heterocíclico de seis a diez miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno o nitrógeno en el grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o espirocíclico, en el que el grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o espirocíclico está además opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de C₁-C₆ alquilo, hidroxilo, ciano, óxido, halo, C₁-C₆ carbonilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ heterocicloalquilo, C₁-C₆ alquilo-R¹¹, OR¹¹, C(O)NR¹¹ en donde R¹¹ es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₆ haloalquilo;

o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

[0053] También se describe aquí un compuesto de Fórmula (I), en el que

R¹ es metilo, etilo, propilo, fluorometilo, fluoroetilo, fluoropropilo, difluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo, trifluorobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fluorociclopropilo y fluorociclobutilo;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es metilo, etilo, propilo, fluorometilo, fluoroetilo, fluoropropilo, difluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, difluorobutilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo, trifluorobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fluorociclopropilo y

fluorociclobutilo;

R⁷ es hidrógeno o metilo;

R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo monocíclico heterocíclico de cuatro a siete miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o nitrógeno, en donde el grupo monocíclico heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres los miembros se seleccionan independientemente de metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, propilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, ciano, oxo, metoxi, etoxi, metoxietilo, etoxietilo, etoxietilo, C(O)NH₂, C(O)N(CH₃)H, C(O)N(CH₃)(CH₃), C(O)N(CH₂CH₃)H, C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃) y C(O)N(CH₂CH₃)₂; o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

[0054] También se describe aquí un compuesto de Fórmula (I), en el que

R¹ es metilo, etilo, propilo, fluorometilo, fluoroetilo, fluoropropilo, difluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo, trifluorobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fluorociclopropilo y fluorociclobutilo;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es metilo, etilo, propilo, fluorometilo, fluoroetilo, fluoropropilo, difluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, difluorobutilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo, trifluorobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fluorociclopropilo y fluorociclobutilo;

R⁷ es hidrógeno o metilo;

R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo bicíclico o espirocíclico heterocíclico fusionado o con puente de seis a nueve miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno o nitrógeno, en donde el grupo bicíclico heterocíclico está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, propilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, ciano, oxo, metoxi, etoxi, metoxietilo, metoxietilo, flúor, bromo, C(O)NH₂, C(O)N(CH₃)H, C(O)N(CH₃)(CH₃), C(O)N(CH₂CH₃)H, C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃) y C(O)N(CH₂CH₃)₂;

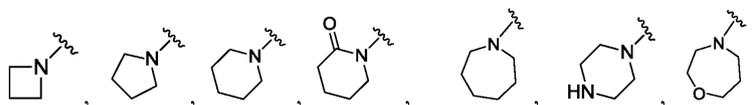
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

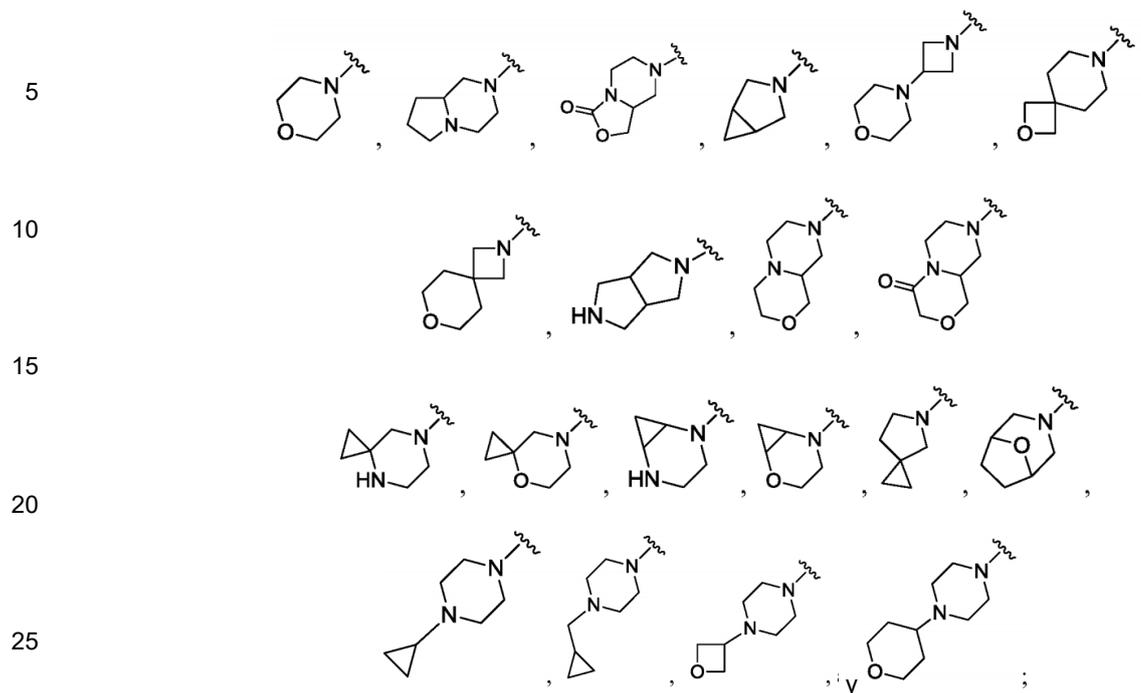
[0055] También se describe aquí un compuesto de Fórmula (I), en el que R¹ es C₁-C₃ haloalquilo o C₃-C₆ cicloalquilo, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno. En un aspecto, R¹ se selecciona del grupo que consiste en trifluoropropilo, trifluoroisopropilo, fluorociclopropilo y ciclopropilo.

[0056] También se describe aquí un compuesto de Fórmula (I), en el que R² es hidrógeno; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno, y R⁷ es hidrógeno.

[0057] También se describe aquí un compuesto de Fórmula (I), en donde R⁶ es C₁-C₃ haloalquilo o C₃-C₆ cicloalquilo, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno. En un aspecto, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en trifluoropropilo, trifluoroisopropilo, fluorociclopropilo y ciclopropilo.

[0058] También se describe aquí un compuesto de Fórmula (I), en donde R una y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico, en el que el grupo heterocíclico se selecciona entre el grupo que consiste en:





30 en donde el grupo heterocíclico está además opcionalmente sustituido con un miembro o dos miembros, en átomos diferentes o el mismo átomo, independientemente seleccionado de metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, propilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, ciano, oxo, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietilo, fluoro, bromo, C(O)NH₂, C(O)N(CH₃)H, C(O)N(CH₃)(CH₃), C(O)N(CH₂CH₃)H, C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃), y C(O)N(CH₂CH₃)₂;

35 o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

[0059] Los compuestos de la presente solicitud son los compuestos descritos en la Tabla 1.

Tabla 1. Compuestos.

Nº	Estructura	Nombre químico
1		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-[3-(difluorometil) azetidín-1-il] piridina-2-carboxamida
2		5-(3-cianoazetidín-1-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il] piridina-2-carboxamida
3		5-(3-ciano-3-metilazetidín-1-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il] piridina-2-carboxamida
4		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)piridina-2-carboxamida
5		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carboxamida
6		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-metoxipirrolidín-1-il)piridina-2-carboxamida

(Continuado)

5	7		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il] piridina-2-carboxamida
10	8		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(4 -fluoropiperidin-1-il)piridina-2- carboxamida
15	9		5-(4-cianopiperidin-1-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il] piridina-2-carboxamida
20	10		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(4 -metoxipiperidin-1-il)piridina-2-carboxamida
25	11		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-[4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il] piridina-2-carboxamida
30	12		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(4 -metoxi-4-metilpiperidin-1-il)piridina-2-carboxamida
35	13		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il] piridina-2-carboxamida
40	14		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(1,4-oxazepan-4-il)piridina-2-carboxamida
45	15		5-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirolo[1,2-a]pirazin-2-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il] piridina-2-carboxamida
50	16		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-[1,3] oxazolo [3,4-a] pirazin-7-il)piridina-2-carboxamida
55	17		5-(3-azabiciclo [3.1.0] hexan-3-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il] piridina-2-carboxamida
60	18		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-morfolin-4-ylazetidino)piridina-2-carboxamida
65	19		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il] piridina-2-carboxamida
	20		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-5-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il] piridina-2-carboxamida

(Continuado)

5	21		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(2-oxa-7-azaspiro [3,5] nonan-7-il)piridina-2-carboxamida
10	22		4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(7-oxa-2-azaspiro [3,5] nonan-2-il)piridina-2-carboxamida
15	23		(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-(metoximetil) azetidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
20	24		(S)-5-(3-ciano-3-metilazetidín-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
25	25		(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
30	26		(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-(difluorometil) azetidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
35	27		(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropano)-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
40	28		4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-metoxipirrolidin-1-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
45	29		(S)-5-(4-cianopiperidin-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
50	30		(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
55			
60			
65			

(Continuado)

5	31		(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
10			
15	32		(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
20			
25	33		(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
30			
35	34		(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-fluoropiperidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
40			
45	35		(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
50			
55	36		(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(1,4-oxazepan-4-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropano)-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
60			
65	37		4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2 (1H)-il)-N-(2-(4-((S)- 1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
	38		4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(5-metilhexahidropirrolo [3,4-c] pirrol-2 (1H)-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
	39		4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-oxotetrahidro-1H-oxazolo [3,4-a] pirazin-7 (3H)-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida

(Continuado)

5	40		5-(3-azabicyclo [3.1.0] hexan-3-yl)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-((S)-1,1, 1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
10	41		(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-morfolinoazetidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
15	42		(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiazol-4-il) picolinamida
20	43		(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il) picolinamida
25	44		(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il) picolinamida
30	45		(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il) picolinamida

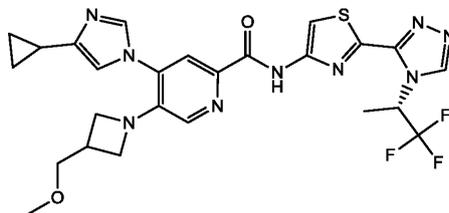
40
45
50
[0060] En un aspecto, la presente solicitud proporciona compuestos, los compuestos para uso en los métodos y composiciones que utilizan o incluyen una mezcla racémica, una mezcla que contiene un exceso enantiomérico (e.e.) de un enantiómero, o una mezcla que contiene un exceso diastereoisomérico (d.e.) de un diastereoisómero. Los compuestos pueden comprender al menos 1%, al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos el 75%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98%, o al menos el 99% de un estereoisómero que tiene las actividades 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 los compuestos (por ejemplo, los compuestos 23-45) se usaron como una mezcla de enantiómeros. En otro ejemplo, se preparó el intermedio E en la preparación general de los compuestos y se usó como una mezcla que contiene 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.

55
60
[0061] En otro aspecto, la presente solicitud proporciona compuestos para uso en los métodos y composiciones que utilizan o incluyen isómeros ópticos, racematos u otras mezclas de los mismos, de los compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, o solvato del mismo. El enantiómero o diastereoisómero único, es decir, la forma ópticamente activa, se puede obtener por síntesis asimétrica o por resolución del racemato. La resolución de racematos se puede lograr, por ejemplo, mediante métodos conocidos, como la cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, utilizando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Por ejemplo, hay formas Z y E (o formas cis y trans) de los compuestos o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos con dobles enlaces carbono-carbono.

Nomenclatura

65
[0062] Los nombres de los compuestos de la presente solicitud se proporcionan utilizando el sistema de nomenclatura de ChemBioDraw Ultra o el componente Molécula a Nombre Químico de Pipeline Pilot versión 9.1.0 establecido en International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Además, los compuestos también

pueden nombrarse utilizando otros sistemas de nomenclatura y símbolos que son comúnmente reconocidos en la técnica de la química, incluyendo, por ejemplo, Chemical Abstract Service (CAS). Otros compuestos o radicales pueden nombrarse con nombres comunes, o nombres sistemáticos o no sistemáticos. A modo de ejemplo, el compuesto que tiene la siguiente estructura de



puede ser denominado 4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-5-[3-(metoximetil)azetidín-1-il]-N-[2-[4-(1,1,1-trifluoropropán-2-il)-1,2,4-triazol-3-il]-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida que utiliza el sistema de denominación del componente Molécula a Nombre Químico de Pipeline Pilot versión 9.1,0 configurado con los nombres de estilo IUPAC o (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-(metoximetil)azetidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il) picolinamida utilizando el sistema de nombres de ChemBioDraw Ultra.

Terapia de combinación

[0063] Los pacientes humanos que reciben tratamiento para un evento de enfermedad cardiovascular aguda mediante la administración de inhibidores de ASK1 a menudo exhiben enfermedades o afecciones que se benefician del tratamiento con otros agentes terapéuticos. Estas enfermedades o afecciones pueden ser de naturaleza cardiovascular o pueden estar relacionadas con trastornos pulmonares, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales y similares. Además, algunos pacientes coronarios que reciben tratamiento por un evento de enfermedad cardiovascular aguda mediante la administración de un inhibidor de ASK1 presentan afecciones que pueden beneficiarse del tratamiento con agentes terapéuticos que son antibióticos, analgésicos y/o antidepresivos y agentes contra la ansiedad.

[0064] Enfermedades o condiciones cardiovasculares relacionadas que pueden beneficiarse de un tratamiento de combinación de inhibidores de ASK1 con uno o más de otros agentes terapéuticos incluyen, sin limitación, angina, incluyendo angina estable, angina de pecho inestable (UA), inducida por ejercicio, angina variante, arritmias, claudicación intermitente, infarto de miocardio, que incluye infarto de miocardio sin EAC (IAMSEST), insuficiencia cardíaca que incluye insuficiencia cardíaca congestiva (o crónica), insuficiencia cardíaca aguda o isquemia recurrente.

[0065] Los agentes terapéuticos adecuados para tratar enfermedades o condiciones relacionadas cardiovasculares incluyen antianginales, agentes de insuficiencia cardíaca, agentes antitrombóticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensivos, y agentes reductores de lípidos.

[0066] La co-administración de inhibidores de ASK1 con agentes terapéuticos adecuados para el tratamiento de condiciones relacionadas cardiovasculares permite la mejora en el estándar de la terapia de cuidado que el paciente está recibiendo actualmente.

[0067] Antianginales incluyen bloqueadores beta, bloqueadores de los canales de calcio y los nitratos. Los bloqueadores beta reducen la necesidad de oxígeno del corazón al reducir su carga de trabajo, lo que resulta en una disminución de la frecuencia cardíaca y una contracción cardíaca menos vigorosa. Los ejemplos de bloqueadores beta incluyen acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol/hidroclorotiazida, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, propanolol, sotalol (Betapace) y timolol.

[0068] Los nitratos dilatan las arterias y venas aumentando de este modo el flujo sanguíneo coronario y la disminución de la presión arterial. Los ejemplos de nitratos incluyen nitroglicerina, parches de nitrato, dinitrato de isosorbida e isosorbida-5-mononitrato.

[0069] Los antagonistas del calcio impiden el flujo normal de calcio en las células del corazón y los vasos sanguíneos que causan los vasos sanguíneos a relajarse y de ese modo aumentar el suministro de sangre y oxígeno al corazón. Los ejemplos de bloqueadores de los canales de calcio incluyen amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nifedipina, nimodipina (Nimotop), nisoldipina, verapamil y nicardipina.

[0070] Los agentes usados para tratar la insuficiencia cardíaca incluyen diuréticos, inhibidores de la ECA, vasodilatadores y glucósidos cardíacos. Los diuréticos eliminan el exceso de líquidos en los tejidos y la circulación, aliviando así muchos de los síntomas de la insuficiencia cardíaca. Los ejemplos de diuréticos incluyen hidroclorotiazida, metolazona, furosemida, bumetanida, espironolactona y eplerenona.

[0071] Los inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) reducen la carga sobre el corazón mediante la expansión de los vasos sanguíneos y la resistencia al flujo sanguíneo decreciente. Los ejemplos de inhibidores de la ECA incluyen benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril.

5 **[0072]** Los vasodilatadores reducen la presión sobre los vasos sanguíneos al hacer que se relajen y expandan. Los ejemplos de vasodilatadores incluyen hidralazina, diazóxido, prazosina, clonidina y metildopa. Los inhibidores de la ECA, los nitratos, los activadores de los canales de potasio y los bloqueadores de los canales de calcio también actúan como vasodilatadores.

10 **[0073]** Los glucósidos cardíacos son compuestos que aumentan la fuerza de las contracciones del corazón. Estos compuestos refuerzan la capacidad de bombeo del corazón y mejoran la actividad irregular de los latidos del corazón. Ejemplos de glucósidos cardíacos incluyen digital, digoxina y digitoxina.

15 **[0074]** Los antitrombóticos inhiben la capacidad de coagulación de la sangre. Hay tres tipos principales de antitrombóticos: inhibidores de plaquetas, anticoagulantes y agentes trombolíticos.

20 **[0075]** Los inhibidores plaquetarios inhiben la actividad de coagulación de las plaquetas, reduciendo así la coagulación en las arterias. Los ejemplos de inhibidores plaquetarios incluyen ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, dipiridamol, cilostazol, persantina sulfpirazona, dipiridamol, indometacina e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, tales como abciximab, tirofiban y eptifibatida. Los bloqueadores beta y los bloqueadores de los canales de calcio también tienen un efecto inhibidor de las plaquetas.

25 **[0076]** Los anticoagulantes evitan que los coágulos de sangre se vuelvan más grandes y previenen la formación de nuevos coágulos. Los ejemplos de anticoagulantes incluyen bivalirudina, warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, danaparoid, lepirudina y argatroban.

30 **[0077]** Los agentes trombolíticos actúan para descomponer un coágulo de sangre existente. Los ejemplos de agentes trombolíticos incluyen estreptocinasa, uroquinasa y tenecteplasa, y activador tisular del plasminógeno.

[0078] Los agentes antiarrítmicos se usan para tratar trastornos de la frecuencia y el ritmo cardíacos. Los ejemplos de agentes antiarrítmicos incluyen amiodarona, procainamida, lidocaína y propafenona. Los glucósidos cardíacos y los bloqueadores beta también se utilizan como agentes antiarrítmicos.

35 **[0079]** Los agentes antihipertensivos se usan para tratar la hipertensión, una afección en la cual la presión de la sangre es consistentemente superior a la normal. La hipertensión se asocia con muchos aspectos de la enfermedad cardiovascular, como la insuficiencia cardíaca congestiva, la aterosclerosis y la formación de coágulos.

40 **[0080]** Los ejemplos de agentes antihipertensivos incluyen antagonistas alfa-1-adrenérgicos, como prazosina (Minipress), mesilato de doxazosina (Cardura), clorhidrato de prazosina (Minipress), prazosina, politiazida (Minizide) y hidrocloreuro de terazosina (Hytrin); antagonistas beta-adrenérgicos, tales como propranolol (Inderal), nadolol (Corgard), timolol (Blocadren), metoprolol (Lopressor) y pindolol (Visken); agonistas del receptor alfa-adrenérgico central, como clorhidrato de clonidina (Catapres), clorhidrato de clonidina y clortalidona (Clorpres, Combipres), acetato de guanabenz (Wytensin), clorhidrato de guanfacina (Tenex), metildiclop (Aldomet), metildopa e hidrocloreuro de guanabenz (aldoril); antagonistas alfa/beta-adrenérgicos combinados, tales como labetalol (Normodyne, Trandate), Carvedilol (Coreg); agentes bloqueadores de neuronas adrenérgicas, tales como guanetidina (Ismelin), reserpina (Serpasil); antihipertensivos que actúan en el sistema nervioso central, como clonidina (Catapres), metildopa (Aldomet), guanabenz (Wytensin); agentes anti-angiotensina II; Inhibidores de la ECA, como perindopril (Aceon) captopril (Capoten), enalapril (Vasotec), lisinopril (Prinivil, Zestril); 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, como verapamil (Calan, Isoptin), diltiazem (Cardizem), nifedipine (Adalat, Procardia); diuréticos; vasodilatadores directos, tales como nitroprusiato (Nipride), diazóxido (Hyperstat IV), hidralazina (Apresoline), minoxidil (Loniten), verapamil; y activadores de los canales de potasio, como aprikalim, bimakalim, cromakalim, emakalim, nicorandil y pinacidil.

55 **[0081]** Los agentes reductores de lípidos se utilizan para disminuir las cantidades de colesterol o azúcares grasos presentes en la sangre. Los ejemplos de agentes hipolipemiantes incluyen bezafibrato (Bezalip), ciprofibrato (Modalim) y estatinas, como atorvastatin (Lipitor), fluvastatin (Lescol), lovastatin (Livalo), rosuvastatina (Crestor) y simvastatina (Zocor).

60 **[0082]** Los pacientes en necesidad del inhibidor de ASK1 a menudo padecen condiciones médicas secundarias, tales como uno o más de un trastorno metabólico, un trastorno pulmonar, un trastorno vascular periférico, o un trastorno gastrointestinal. Tales pacientes pueden beneficiarse 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.

65

[0083] Trastorno pulmonar se refiere a cualquier enfermedad o afección relacionada con los pulmones. Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, sin limitación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis y enfisema.

5 **[0084]** Los ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos pulmonares incluyen broncodilatadores que incluyen agonistas beta2 y anticolinérgicos, corticosteroides y suplementos de electrolitos. Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos pulmonares incluyen epinefrina, terbutalina, albuterol, salmeterol, serevent, teofilina, bromuro de ipratropio, tiotropio, metilprednisolona, magnesio y potasio.

10 **[0085]** Los ejemplos de trastornos metabólicos incluyen, sin limitación, diabetes, incluyendo diabetes tipo I y tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión, colesterol sérico elevado y triglicéridos elevados.

15 **[0086]** Los ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos metabólicos incluyen agentes antihipertensivos y agentes reductores de lípidos, como se describe en la sección "Terapia de combinación de agentes cardiovasculares" más arriba. Los agentes terapéuticos adicionales utilizados para tratar trastornos metabólicos incluyen insulina, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasa y miméticos de incretina.

20 **[0087]** Trastornos vasculares periféricos son trastornos relacionados con los vasos sanguíneos (arterias y venas), situados fuera del corazón y el cerebro, incluyendo, por ejemplo, enfermedad arterial periférica (PAD), una condición que se desarrolla cuando las arterias que suministran sangre a los órganos internos, los brazos y las piernas se bloquean total o parcialmente como resultado de la aterosclerosis.

25 **[0088]** Trastornos gastrointestinales se refieren a enfermedades y condiciones asociadas con el tracto gastrointestinal. Ejemplos entre los trastornos gastrointestinales se incluyen la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la enfermedad inflamatoria del intestino (EII), la gastroenteritis, la gastritis y la enfermedad de úlcera péptica y la pancreatitis.

30 **[0089]** Los ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos gastrointestinales incluyen inhibidores de la bomba de protones, tales como pantoprazol (Protonix), lansoprazol (Prevacid), esomeprazol (Nexium), omeprazol (Prilosec), rabeprazol; bloqueadores H2, tales como cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zantac), famotidina (Pepcid), nizatidina (Axid); prostaglandinas, tales como misoprostol (Cytotec); sucralfato; y antiácidos.

35 **[0090]** Los analgésicos son agentes terapéuticos que se usan para aliviar el dolor. Los ejemplos de analgésicos incluyen opiáceos y morfínomiméticos, como fentanilo y morfina; paracetamol; AINE, y los inhibidores de la COX-2.

40 **[0091]** Además aspecto, los compuestos de la presente solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, profármaco, o solvato del mismo) puede usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que se están utilizando y/o desarrollando para el tratamiento de enfermedades. Uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de PI3K como PI3K γ , PI3K β , PI3K δ y/o PI3K α , quinasa Janus (JAK) como JAK1, JAK2 y/o JAK3, quinasa de tirosina de bazo (SYK), quinasa de tirosina de Bruton (BTK), inhibidor de la proteína que contiene bromodominio (BRD) como BRD4, una proteína lisil oxidasa (LOX), proteína similar a la lisil oxidasa (LOXL) como LOXL1-5, metaloproteasa de matriz (MMP) como MMP 1 -10, receptor A2B de adenosina (A2B), isocitrato deshidrogenasa (IDH) como IDH1, serina/treonina quinasa TPL2, receptor del dominio discoidina (DDR) como DDR1 y DDR2, histona deacetilasa (HDAC), proteína quinasa C (PKC), o cualquier combinación de los mismos.

Composiciones farmacéuticas y administración

50 **[0092]** Los compuestos proporcionados de acuerdo con la presente invención se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, la solicitud proporciona composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos descritos, o una sal, estereoisómero o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, vehículos, incluidos diluyentes sólidos inertes y cargas., diluyentes, incluyendo solución acuosa estéril y varios solventes orgánicos, mejoradores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse solas o en combinación con otros agentes terapéuticos. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, PA 17^a Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3^a Ed. (GS Banker & CT Rhodes, eds.)

60 **[0093]** Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en dosis únicas o múltiples por cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que presentan utilidades similares, incluyendo rutas rectal, bucal, intranasal y transdérmica, por inyección intra-arterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, por vía intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como inhalante, o mediante un dispositivo impregnado o recubierto como un stent, por ejemplo, o un polímero cilíndrico con inserción de arteria.

[0094] Un modo de administración es parenteral, particularmente mediante inyección. Las formas en las que se pueden incorporar las nuevas composiciones de la presente invención para administración por inyección incluyen suspensiones acuosas o de aceite, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como también 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 preferidas en el contexto de la presente invención. También se pueden emplear 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 recubrimiento, como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede ser provocada por varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

[0095] Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando un compuesto de acuerdo con la presente invención en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes 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 métodos preferidos de preparación son técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución del mismo filtrada previamente estéril.

[0096] La administración oral es otra vía de administración de los compuestos de acuerdo con la presente solicitud. La administración puede ser a través de cápsulas o comprimidos recubiertos entéricos, o similares. Al fabricar las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento, el ingrediente activo generalmente se diluye con un excipiente y/o encierra dentro de dicho portador que puede estar en forma de cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido (como el anterior), que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles, y polvos estériles envasados.

[0097] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, 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 emulsificantes y suspensores; agentes conservantes tales como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

[0098] Las composiciones descritas en este documento pueden formularse de forma que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen reservorios recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las patentes de EE.UU. N° 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para uso en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos 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 es bien conocido en la técnica. Ver, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N°s 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Dichos parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

[0099] Las composiciones se formulan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, una tableta, cápsula y ampolla). Los compuestos se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, la composición se usa para administración oral, cada unidad de dosificación contiene de 1 mg a 2 g, 1 mg a 1 g, 1 a 900 mg, 10 a 900 mg, 25 a 900 mg, 50 a 900 mg, 75 a 900 mg, 100 a 900 mg, 150 a 900 mg, 200 a 900 mg, 250 a 900 mg, 300 a 900 mg, 400 a 900 mg, 500 a 900 mg, 600 a 900 mg, 700 a 900 mg, 800 a 900 mg de un compuesto descrito en el presente documento. En una realización, la composición se usa para administración parenteral, cada unidad de dosificación contiene de 0,1 a 1000 mg, 1 a 900 mg, 1 a 800 mg, 1 a 700 mg, 1 a 600 mg, 1 a 500 mg, 10 a 500 mg, 25 a 500 mg, 50 a 500 mg, 100 a 500 mg, 200 a 500 mg, 300 a 500 mg, 400 a 500 mg de un compuesto descrito aquí. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrado generalmente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes,

incluida la condición a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y la actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

5 **[0100]** Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de pre-formulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente en toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

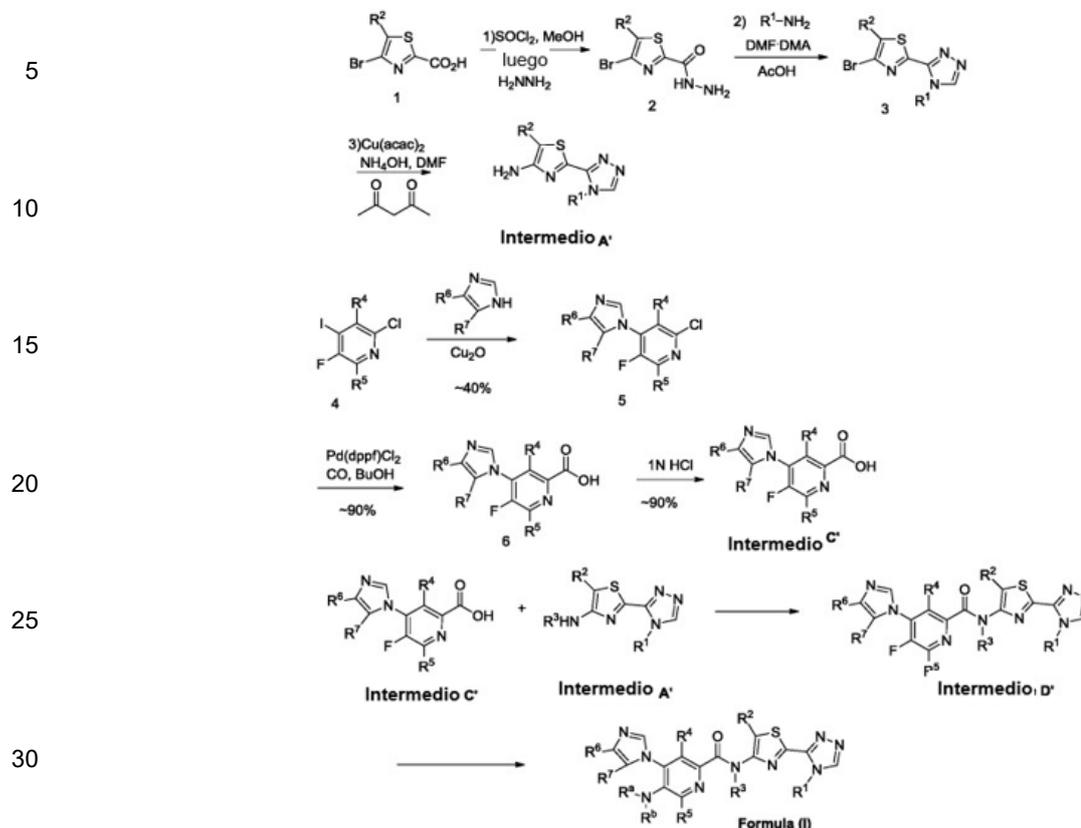
10 **[0101]** Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, estando este último en forma de un sobre sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en la liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

20 **[0102]** 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 describe anteriormente. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral o nasal por efecto local o sistémico. Las composiciones en disolventes preferiblemente farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede unir a una carpa de máscara facial o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo pueden administrarse, preferiblemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que entregan la formulación de una manera apropiada.

30 Síntesis de compuestos de fórmula I

[0103] Los compuestos de la presente solicitud se pueden preparar usando métodos descritos en este documento y modificaciones rutinarias de los mismos que serán evidentes dada la descripción en el presente documento y métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden usar métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas de este documento. La síntesis de los compuestos típicos descritos en el presente documento, por ejemplo, los compuestos que tienen estructuras descritas por uno o más de Fórmula (I), se puede llevar a cabo como se describe en el siguiente Esquema A o según se proporciona en los siguientes ejemplos. Si está disponible, se pueden comprar reactivos comercialmente, por ejemplo, de Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos.

Esquema A



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^a y R^b se definen como anteriormente.

[0104] El ácido carboxílico bromo 4-tiazol (1) se convierte en la carbohidrazida primero por conversión en el cloruro de acilo usando un haluro de acilo formando reactivo tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. El haluro de acilo se trata luego con hidracina para formar la carbohidrazida (2). El carbohidrazida se cicla en presencia de dimetilacetato de dimetilformamida y la amina primaria apropiadamente sustituido para proporcionar el triazol (3) que tiene el sustituyente R^1 deseado. Alternativamente, el haluro de acilo se convierte en la amina mediante reacción con una amina apropiadamente sustituida (R^1NH_2) para formar la amida correspondiente del compuesto (1). La amida se convierte en la tioamida por reacción con el reactivo de Lawesson usando condiciones conocidas o como se describe aquí. La tioamida se hace reaccionar luego con hidrazina para producir el triazol (3). El triazol (3) se convierte en el análogo amino (intermedio A') por reacción con acetato de cobre e hidróxido de amonio en DMF u otros solventes conocidos por los expertos en la técnica.

[0105] Preparación del compuesto intermedio C' se inicia mediante el acoplamiento del compuesto (4) con un imidazol apropiadamente sustituido que tiene el sustituyente R^6 deseado. El producto resultante (5) se carbonila usando reactivos de paladio como $Pd(dppf)Cl_2$ en presencia de monóxido de carbono en un disolvente prático como el butanol. El ácido resultante (6) se aísla como intermedio C'. El intermedio C' se hace reaccionar luego con el intermedio A' para formar el intermedio de amida D'. El intermedio D' se somete a una reacción S_NAr y se convierte en el compuesto de amina deseado de Fórmula (I). Una persona con experiencia ordinaria en la técnica puede realizar las reacciones en el presente documento siguiendo el esquema general anterior, los procedimientos específicos proporcionados en este documento, u otras fuentes de literatura conocidas por tal experto.

Síntesis generales:

[0106] Las realizaciones típicas de los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden sintetizar usando los esquemas de reacción generales descritos a continuación. Será evidente, dada la descripción en el presente documento, que los esquemas generales pueden alterarse mediante la sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tienen estructuras similares para dar como resultado productos que son correspondientemente diferentes. A continuación, se presentan descripciones de las síntesis para proporcionar numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar los productos correspondientes. Dado un producto deseado para el cual se definen los grupos sustituyentes, los materiales de

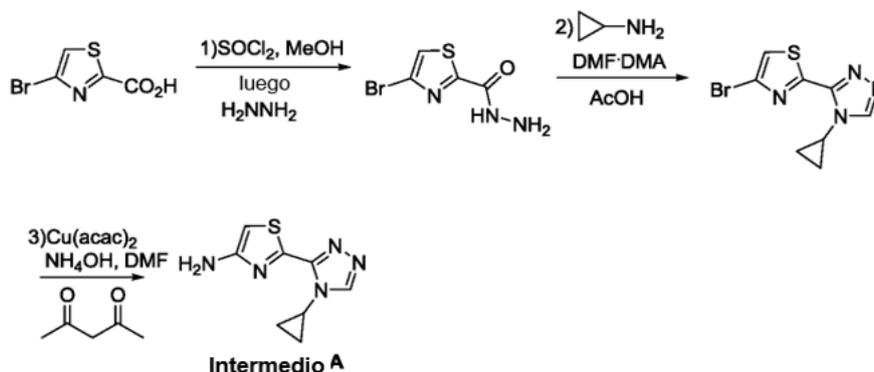
partida necesarios generalmente se pueden determinar por inspección. Los materiales de partida se obtienen normalmente de fuentes comerciales o se sintetizan utilizando métodos publicados. Para sintetizar compuestos que son realizaciones de la presente invención, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dados los ejemplos en este documento.

Parámetros de reacción sintética

[0107] Los términos "solvente", "solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" se refieren a un solvente inerte en las condiciones de la reacción que se describe junto con el mismo (incluido, 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 lo contrario, los disolventes utilizados en las reacciones de la presente invención son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo bajo un gas inerte, preferiblemente nitrógeno.

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

[0108]



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

[0109] A una solución del ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico (2,0 g, 9,8 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió SOCl_2 (710 μl , 9,8 mmol) y la reacción se sometió 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 CH_3CN , se filtró y los sólidos se lavaron con CH_3CN , Et_2O , y se secó para proporcionar de 4-bromotiazol-2-carbohidrazida como un sólido amarillo. $M+1 = 222,1$

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

[0110] 4-bromotiazol-2-carbohidrazida (620 mg, 2,8 mmol) y tolueno (9 ml) se añadieron a un vial sellable, DMF-DMA (920 μL , 6,9 mmol) se añadió y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadieron ciclopropilamina (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 1 \rightarrow 7% en CH_2Cl_2) para proporcionar 4-bromo-2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol (contaminado con DMF-DMA para el siguiente paso).

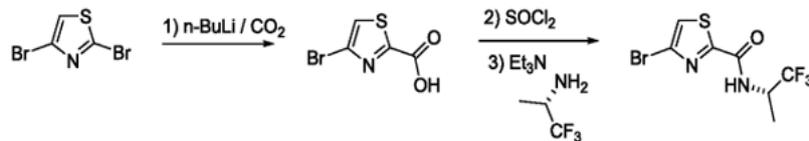
Paso 3: Preparación de 2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina

[0111] A un vial de microondas se añadió el bromotiazol sintetizado anteriormente (1,0 g, 3,7 mmol), $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (97 mg, 0,37 mmol), y Cs_2CO_3 (2,4 g, 7,4 mmol) y el matraz se cargó con N_2 . Pentadiona (150 μl , 1,5 mmol), DMF (8 ml), e hidróxido de amonio (1,1 ml, 300 $\mu\text{l}/\text{mmol}$) se añadieron y la reacción se calentó a 90°C . Cuando la reacción se consideró completa por HPLC (4 horas), 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 flash (6 \rightarrow 13% MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar 2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina en forma de un aceite. $M+1 = 208,2$.

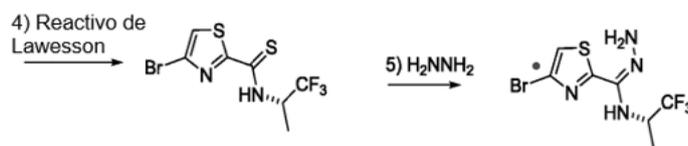
Preparación de 2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-amina (intermedio B)

[0112]

5

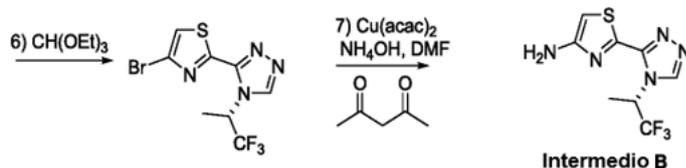


10



15

20



25

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

30

[0113] A la solución de 2,4-dibromotiazol (50 g, 207 mmol, 1,0 eq.) en Et₂O (1000 ml) se añadió n-BuLi (90 ml, 2,5 M, 1,1 eq.) A -78°C gota a gota y se agitó durante una hora. La solución de reacción se vertió en CO₂ seco a -78°C y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura ambiente. TLC y LCMS mostraron que la reacción se había completado. Se apagó con agua (100 ml). La fase de Et₂O se eliminó. 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 ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico. ¹HRMN (400 MHz, DMSO): δ 8,23 (1H, s).

35

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

40

[0114] A la mezcla de ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico (80 g, 1,0 eq.) en SOCl₂ (300 ml) se añadió DMF (10 gotas). Se sometió a reflujo durante 5 horas y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (300 ml) y se añadió a la solución de (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (60,5 g, 1,05 eq.) con Et₃N (117 g, 3,0 eq.) a 0°C. Se agitó durante la noche. TLC y LCMS mostraron que se había completado la reacción. Se apagó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna para obtener (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)thiazol-2-carboxamida. ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,47 (1H, s), 7,17 (1H, s), 4,74-4,76 (1H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz).

45

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

50

[0115] A una solución de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)thiazol-2-carboxamida (50 g, 1,0 eq.) en tolueno (1000 ml) se añadió reactivo de Lawesson (100 g, 1,5 eq.). Se sometió a reflujo durante la noche. TLC y LCMS mostraron que la reacción se había completado. Se concentró y el residuo se purificó por columna para obtener (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)thiazol-2-carbotioamida.

55

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

60

[0116] A una solución de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)thiazol-2-carbotioamida (46 g, 1,0 eq.) se añadió hidrato de hidrazina (15 g, 2,0 eq.). Se sometió a reflujo durante la noche. TLC y LCMS mostraron que la reacción se había completado. Se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de resolución rápida para obtener (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)thiazol-2-carbohidrazonamida.

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

65

[0117] Se agitó (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)thiazol-2-carbohidrazonamida (55 g) en trietoximetano (500 ml) a 90°C durante 3 horas y luego a 130°C durante la noche y la reacción se concentró. El residuo se purificó por columna para obtener (S)-4-bromo-2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)thiazol. ¹H RMN (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).

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

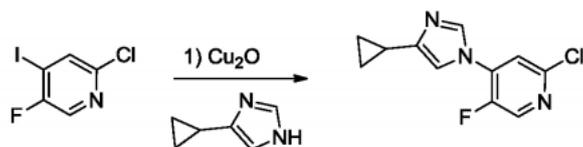
5 **[0118]** A una solución de (S)-4-bromo-2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol (50 g, 120 mmol, 1,0 eq.) en DMF (500 ml) se agregó Cu(acac)₂ (3,2 g, 12 mmol, 0,1 eq.), acetilacetona (1,2 g, 0,1 eq.) y NH₄OH (50 ml, conc). Se agitó a 90°C durante la noche y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (500 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por columna para obtener el Intermedio B. ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,38 (1H, s), 6,58-6,65 (1H, m), 6,14 (1H, s), 4,20 (2H, br s), 1,77 (3H, d, J = 7,2 Hz); ESI MS: 264 ([M+1]).

10

Preparación del ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolínico (intermedio C)

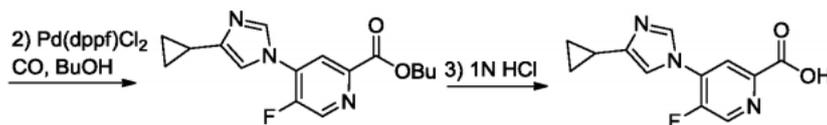
[0119]

15



20

25



30

Intermedio C

Paso 1: Preparación de 2-cloro-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropiridina

35 **[0120]** 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 calentaron 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 capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (15 → 60% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-cloro-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropiridina.

40

Paso 2: Preparación de butil 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolinato

45 **[0121]** 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) se desgasificó BuOH y el recipiente de reacción se purgó con monóxido de carbono y se fijó un globo de CO 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 tapón corto de gel de sílice para proporcionar 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolinato de butilo.

50

Paso 3: Preparación del ácido 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolínico

55 **[0122]** Se disolvió 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolinato (640 mg, 2,11 mmol) en 1N HCl (5 ml) y la reacción se calentó a 100°C durante la noche. El disolvente se eliminó, CH₃CN se añadió y el disolvente se eliminó para proporcionar 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-fluoropicolínico que se usó en reacciones posteriores.

55

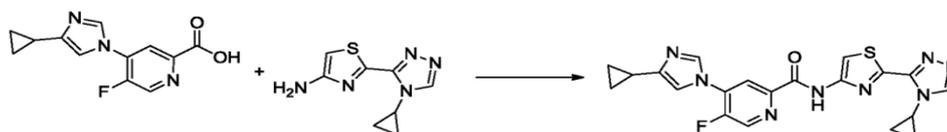
Procedimiento representativo de la reacción de acoplamiento amida.

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 (intermedio D)

60

[0123]

65



Intermedio C

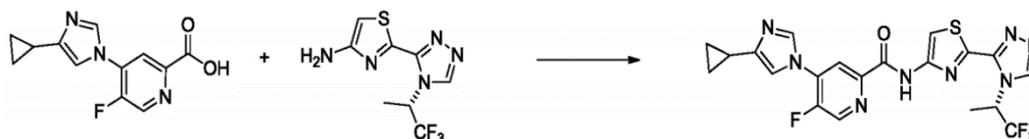
Intermedio A

Intermedio D

[0124] A una mezcla de compuesto intermedio C·HCl (340 mg, 1,2 mmol), 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 redisolvió en una cantidad mínima de CH₃CN, y se añadió gota a gota agua hasta que se formó una suspensión espesa. Los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con CH₃CN para dar 320 mg. M+1 = 437,2

El intermedio E se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento:

[0125]



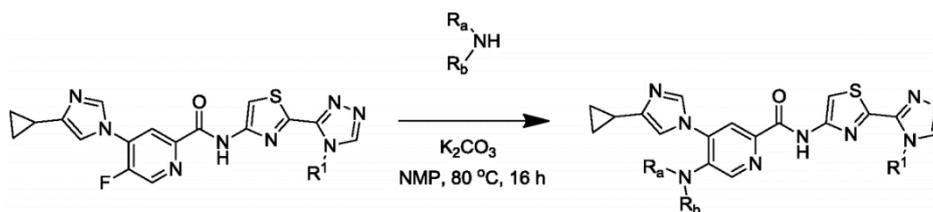
Intermedio C

Intermedio B

Intermedio E

Procedimiento adicional para la preparación de compuestos de fórmula (I)

[0126]



Intermedio D o E

Fórmula (I)

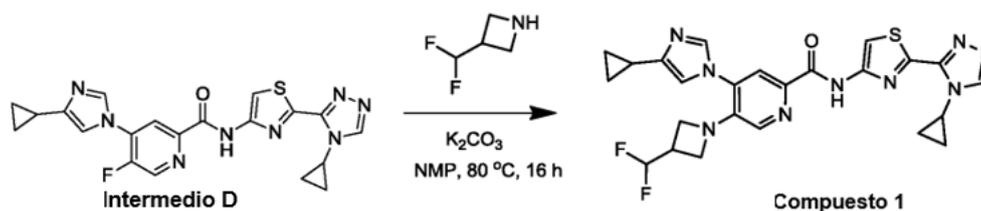
en donde
 R² es H,
 R³ es H, R⁴ es H,
 R⁵ es H, R⁷
 es , R⁶ es
 ciclopropil
 o

en donde R^a, R^b, y R¹ se definen en la Fórmula (I).

[0127] En un vial de reacción 2 ml se colocó el nucleófilo apropiado amina (4,1 equivalentes) y K₂CO₃ (6,1 equivalentes). A esto se le añadió una solución de 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 le añadió EtOAc. El sobrenadante resultante se transfirió a un tubo de recogida separado. El disolvente se eliminó con 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 LCMS.

Preparación representativa del compuesto 1

[0128]



Intermedio D

Compuesto 1

[0129] En un vial de 2 ml de reacción se colocó 3-clorhidrato de (difluorometil)azetidina (27,3 mg, 0,19 mmol) y

ES 2 731 703 T3

K₂CO₃ (38 mg, 0,28 mmol). A esto se le añadió una solución de 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 le añadió EtOAc (1 ml). El disolvente se eliminó con Genevac y el sólido resultante se lavó con agua y se secó para dar 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)-5-(3-(difluorometil)azetidín-1-il)picolinamida LRMS (ESI +) m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₃F₂N₉ OS: 524,2, encontrado: 524,1.

[0130] Compuestos 1-22 se prepararon de una manera similar usando D intermedia, y compuestos 23-45 se prepararon en procedimiento de preparación general similar utilizando E intermedia. La caracterización de los compuestos representativos se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Caracterización de compuestos representativos.

Nº	Nombre químico	Fórmula/CalCM+H / Obs M+H
1	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-[3-(difluorometil)azetidín-1-il]piridina-2-carboxamida	C ₂₄ H ₂₃ F ₂ N ₉ OS / 524,2 / 524,1
2	5-(3-cianoazetidín-1-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida	C ₂₄ H ₂₂ N ₁₀ OS / 499,2 / 499,1
3	5-(3-ciano-3-metilazetidín-1-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida	C ₂₅ H ₂₄ N ₁₀ OS / 513,2 / 513,1
4	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)piridina-2-carboxamida	C 25H ₂₇ N ₉ O ₂ S / 518,2 / 518,1
5	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carboxamida	C ₂₃ H ₂₁ F ₂ N ₉ OS / 510,2 / 510,1
6	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-metoxipirrolidín-1-il)piridina-2-carboxamida	C 25H ₂₇ N ₉ O ₂ S / 518,2 / 518,2
7	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-[4-(trifluorometil)piperidín-1-il]piridina-2-carboxamida	C 26H ₂₆ F ₃ N ₉ OS / 570,2 / 570,1
8	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(4-fluoropiperidín-1-il)piridina-2-carboxamida	C 25H ₂₆ FN ₉ OS / 520,2 / 520,1
9	5-(4-cianopiperidín-1-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida	C 26H ₂₆ N ₁₀ OS / 527,2 / 527,2
10	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(4-metoxipiperidín-1-il)piridina-2-carboxamida	C 26H ₂₉ N ₉ O ₂ S / 532,2 / 532,2
11	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-[4-(metilcarbamoil)piperidín-1-il]piridina-2-carboxamida	C 27H ₃₀ N ₁₀ O ₂ S / 559,2 / 559,2
12	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(4-metoxi-4-metilpiperidín-1-il)piridina-2-carboxamida	C 27H ₃₁ N ₉ O ₂ S / 546,2 / 546,2
13	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]piridina-2-carboxamida	C 26H ₂₇ F ₃ N ₁₀ OS / 585,2 / 585,2
14	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(1,4-oxazepan-4-il)piridina-2-carboxamida	C 25H ₂₇ N ₉ O ₂ S / 518,2 / 518,2
15	5-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida	C 27H ₃₀ N ₁₀ OS / 543,2 / 543,2
16	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-[1,3]oxazolo [3,4-a] pirazin-7-il)piridina-2-carboxamida	C ₂₆ H ₂₆ N ₁₀ O ₃ S / 559,2 / 559,1
17	5-(3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida	C 25H ₂₅ N ₉ OS / 500,2 / 500,2
18	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-morfolín-4-ilazetidín-1-il)piridina-2-carboxamida	C 27H ₃₀ N ₁₀ O ₂ S / 559,2 / 559,2

(Continuado)

	Nº	Nombre químico	Fórmula/CalCM+H / Obs M+H
5	19	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida	C 27H30N10OS543,2 / 543,2
10	20	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-5-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida	C 28H32N10OS / 557,3 / 557,2
	21	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)piridina-2-carboxamida	C 27H29N9O2S / 544,2 / 544,2
15	22	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)piridina-2-carboxamida	C 27H29N9O2S / 544,2 / 544,2
20	19	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida	C 27H30N10OS543,2 / 543,2
	20	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-5-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida	C 28H32N10OS / 557,3 / 557,2
25	21	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)piridina-2-carboxamida	C 27H29N9O2S / 544,2 / 544,2
	22	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)piridina-2-carboxamida	C 27H29N9O2S / 544,2 / 544,2
30	23	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-(metoximetil)azetidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C 25H26F3N9O2S / 574,2 / 573,9
	24	(S)-5-(3-ciano-3-metilazetidín-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	C 25H23F3N10OS / 569,2 / 569
35	25	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C 25H26F3N9O2S / 574,2 / 574
40	26	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-(difluorometil)azetidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C 24H22F5N9OS / 580,2 / 579,8
	27	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropano)-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C 24H22F5N9OS / 580,2 / 580,1
45	28	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-metoxipirrolidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C 25H26F3N9O2S / 574,2 / 573,9
	29	(S)-5-(4-cianopiperidín-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	C 26H25F3N10OS / 583,2 / 582,9
50	30	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-metoxipiperidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C 26H28F3N9O2S / 588,2 / 588,2
	31	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(metilcarbamoil)piperidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C 27H29F3N10O2S / 615,2 / 615
55	32	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(trifluorometil)piperidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C 26H25F6N9OS / 626,2 / 625,9
60	33	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C 26H26F6N10OS / 641,2 / 641,1

65

(Continuado)

5	34	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-fluoropiperidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C 25H25F4N9OS / 576,2 / 576
	35	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1)-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C 27H30F3N9O2S / 602,2 / 601,9
10	36	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(1,4-oxazepan-4-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropano)-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C 25H26F3N9O2S / 574,12/ 574
	37	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C27H29F3N10OS / 599,2 / 599,2
15	38	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C27H29F3N10OS / 599,2 / 599,2
	39	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-oxotetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-7(3H)-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C 26H25F3N10O3S / 615,2 / 615,1
20	40	5-(3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C25H24F3N9OS / 556,2 / 555,9
	41	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-morfolinoazetidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C27H29F3N10O2S / 615,2 / 615,2
25	42	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C27H29F3N10OS / 599,2 / 599,2
	43	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C28H31F3N10OS / 613,2 / 613,2
30	44	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C27H28F3N9O2S / 600,2 / 599,
	45	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida	C 27H28F3N9O2S 600,2 / 599,9

35

Utilidad general

[0131] Los compuestos de la presente invención se cree eficaz en el tratamiento de condiciones que responden a la administración de inhibidores de ASK1. Específicamente, los compuestos de la presente invención 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 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.

45

Pruebas

[0132] La prueba de actividad se lleva a cabo como se describe en los ejemplos a continuación y por métodos evidentes para un experto en la técnica.

50

[0133] Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar diferentes aspectos o realizaciones de la presente solicitud. Los expertos en la técnica apreciarán que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el (los) inventor(es) para funcionar bien en la práctica de la presente solicitud, y por lo tanto se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberían, a la luz de la presente divulgación, apreciar que pueden realizarse muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y seguir obteniendo un resultado similar sin apartarse del alcance de las reivindicaciones de la presente solicitud.

55

ENSAYOS BIOLÓGICOS

60

I. Ensayo de quinasa TR-FRET ASK1 (quinasa reguladora de señales de apoptosis)

[0134] Para evaluar la actividad inhibidora de los compuestos de la invención contra quinasa de ASK1 (quinasa de regulación de señal de apoptosis 1), su actividad se examinó usando un ensayo de quinasa TR-FRET ASK1 que determinó la cantidad de fosfato transferido a un sustrato peptídico a partir de ATP.

65

[0135] La cinasa ASK1 recombinante humana desfosforilada era de Gilead Sciences. Inhibidor de quinasa de molécula pequeña de estaurosporina (Catálogo nº S6942) y ditiotreitól (DTT, Catálogo nº 43815-5G) se obtuvieron de Sigma Chemicals (St. Louis, MO). ATP (Catálogo nº 7724) era de Affymetrix (Santa Clara, CA) y los compuestos de prueba eran de Gilead Sciences. El kit HTRF KinEASE™-STK S3 se obtuvo de Cisbio (Bedford, Massachusetts).
 5 Todos los otros reactivos eran del grado más alto disponible comercialmente.

[0136] El ensayo mide el nivel de fosforilación de un sustrato de péptido biotinilado por la quinasa ASK1 usando la detección de HTRF. Este es un inmunoensayo competitivo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia de resolución temporal (TR-FRET), basado en el manual HTRF® KinEASE™-STK de Cisbio. El compuesto de ensayo, el sustrato peptídico STK3 1 µm, 4 nM de ASK1 quinasa se incubaron con tampón MOP 10 mM, pH. 7,0 que contiene acetato de Mg 10 mM, NP25 40 al 0,025%, DTT 1 mM, BSA al 0,05% y glicerol al 1,5% durante 30 minutos, luego se agregó ATP 100 µm para iniciar la reacción de la quinasa y se incubó durante 3 horas.
 10 Se añadió anticuerpo peptídico marcado con IX Eu ³⁺ tampón de criptato que contenía EDTA 10 mM y estreptavidina XL665 125 nM para detener la reacción y se detectó un sustrato peptídico fosforilado utilizando el lector Envision 2103 Multilabeled de PerkinElmer. La fluorescencia se midió a 615 nm (Cryptate) y 665 nm (XL665) y se calculó una relación de 665 nm/615 nm para cada pocillo. El nivel de TR-FRET resultante (una relación de 665 nm/615 nm) fue proporcional al nivel de fosforilación. Bajo estas condiciones de ensayo, el grado de fosforilación del sustrato peptídico fue lineal con el tiempo y la concentración para la enzima. El sistema de ensayo arrojó resultados consistentes 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. Estaurosporina, el inhibidor de quinasa no selectivo, se utilizó como control positivo. Todos los datos de actividad enzimática se informan como un promedio de la determinación por cuadruplicado.
 15
 20

[0137] Los valores CI₅₀ se calcularon siguiente ecuación:

$$y = \text{Rango} / \{ 1 + (x / \text{CI}_{50})^s \} + \text{Fondo}$$

donde x e y representan la concentración de inhibidores y la actividad enzimática, respectivamente. La actividad enzimática se expresa como la cantidad de fosfato incorporado en el péptido de sustrato de ATP. El rango es el rango y máximo (sin inhibidor, control DMSO) y s es un factor de pendiente. Como se resume en la Tabla 3, los resultados demuestran que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores potentes del receptor ASK-1.
 30

Tabla 3. Actividades de los compuestos de Fórmula (I) para ASK1.

Ej	CI ₅₀ (nM)	Ex	CI ₅₀ (nM)
1	2,2	24	1,4
2	0,9	25	2
3	1,9	26	1,7
4	1,8	27	2,1
5	2,8	28	1,9
6	2,8	29	1,7
7	3,2	30	2,3
8	2,5	31	2,3
9	2,2	32	1,5
10	3,2	33	1,2
11	0,4	34	1,7
12	14,2	35	2,2
13	2,9	36	1,9
14	3,8	37	1,8
15	2,7	38	2,4
16	2,7	39	2,3
17	1,1	40	2,2
18	2,3	41	1,9
19	2,8	42	1,8
20	2,5	43	1,8
21	1,9	44	2,1
22	4,5	45	2,6
23	2		

II. Ensayo basado en células ASK1

[0138] La potencia celular (es decir, CE_{50}) de los compuestos se determina en las células que expresan de forma estable un AP1: constructo indicador de luciferasa (células 293/AP1-Luc - Panomics Inc., 6519 Dumbarton Circle, Fremont, CA). Las células se infectan con un adenovirus que expresa cinasa ASK1 activa (631-1381 de ADNc de ASK1 de rata), que activará el factor de transcripción AP-1 y aumentará la expresión de luciferasa. Los inhibidores de ASK1 disminuirán la actividad enzimática de ASK1 y, por lo tanto, disminuirán la actividad del factor de transcripción AP-1 y la expresión de luciferasa. Los resultados se utilizarán para determinar los inhibidores de potencia in vivo de ASK1.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

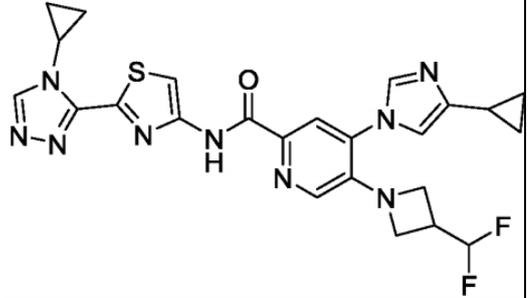
65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5

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

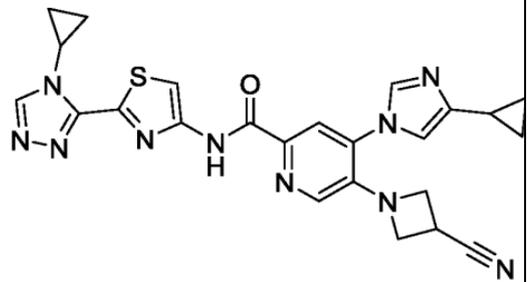


10

15

20

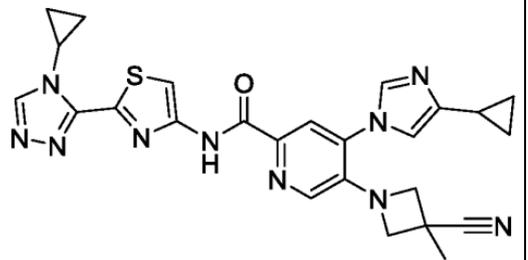
5-(3-cianoazetidín-1-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida;



25

30

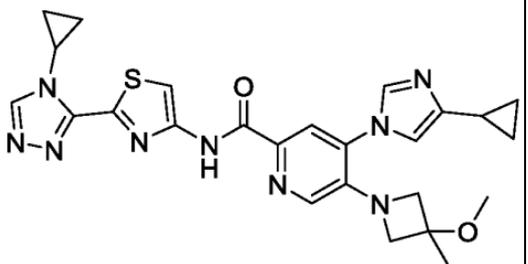
5-(3-ciano-3-metilazetidín-1-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida;



35

40

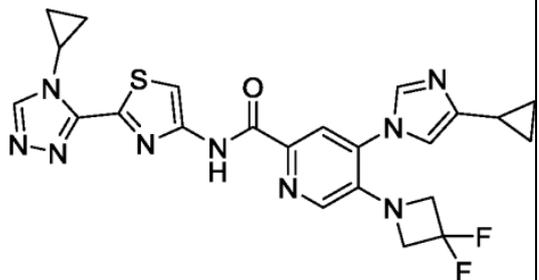
4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)piridina-2-carboxamida;



45

50

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



55

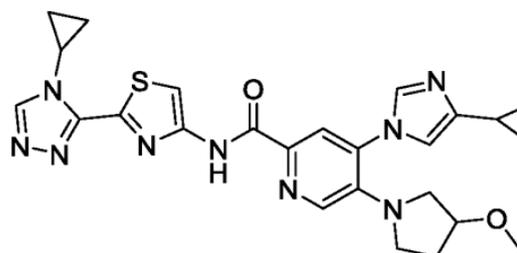
60

65

(Continuado)

5

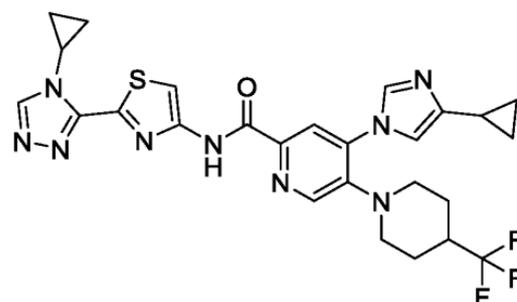
4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-metoxipirrolidin-1-il)piridina-2-carboxamida;



10

15

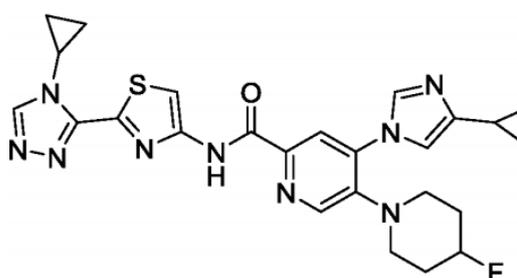
4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida;



20

25

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

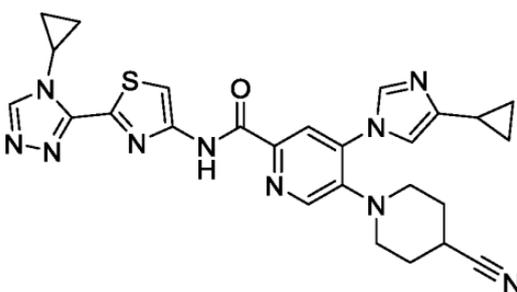


30

35

40

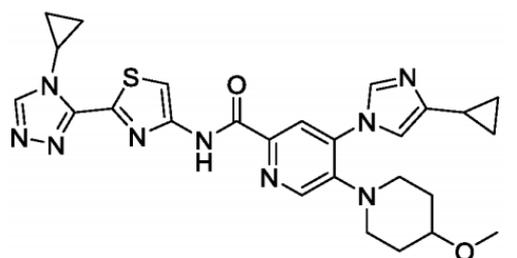
5-(4-cianopiperidin-1-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida;



45

50

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

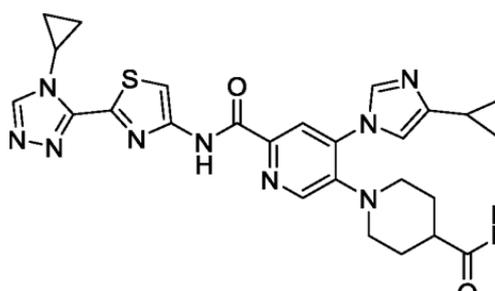
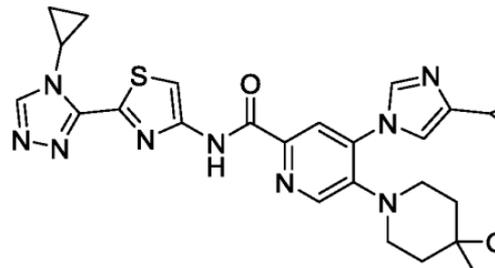
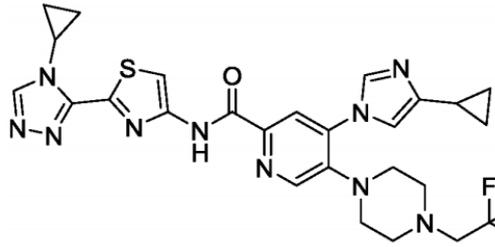
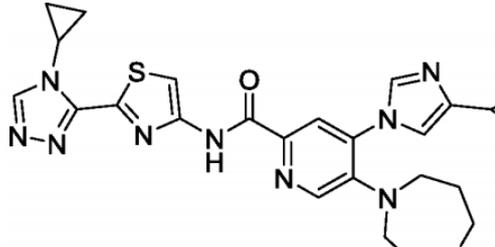
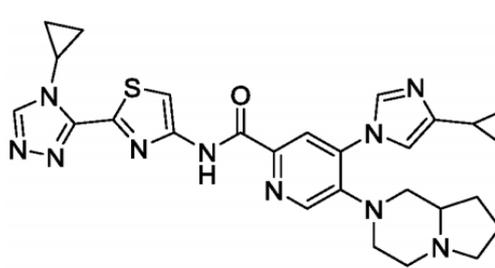


55

60

65

(Continuado)

<p>5 10 15</p> <p>4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-[4-(metilcarbamoi)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida;</p>	
<p>20 25</p> <p>4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)piridina-2-carboxamida;</p>	
<p>30 35</p> <p>4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]piridina-2-carboxamida;</p>	
<p>40 45</p> <p>4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(1,4-oxazepan-4-il)piridina-2-carboxamida;</p>	
<p>50 55</p> <p>5-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirolo[1,2-a]pirazin-2-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida;</p>	

60

65

(Continuado)

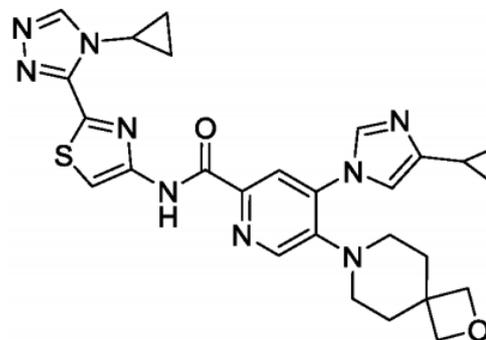
5 10 15	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-7-il)piridina-2-carboxamida;	
20 25	5-(3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida;	
30 35	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(3-morfolin-4-ilazetidín-1-il)piridina-2-carboxamida;	
40 45	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida;	
50 55 60	4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-5-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]piridina-2-carboxamida;	

65

(Continuado)

5

4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)piridina-2-carboxamida;

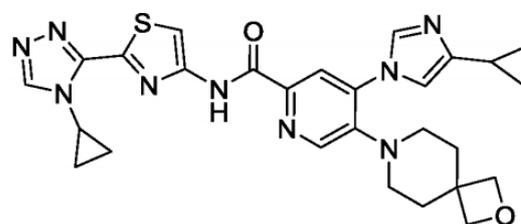


10

15

20

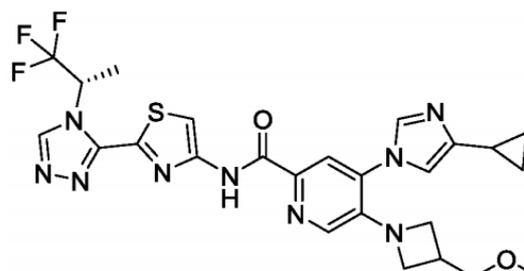
4-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-N-[2-(4-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-5-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)piridina-2-carboxamida;



25

30

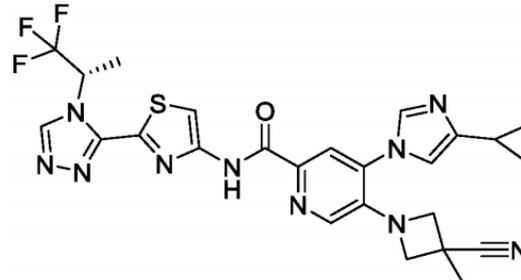
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-(metoximetil)azetidina-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;



35

40

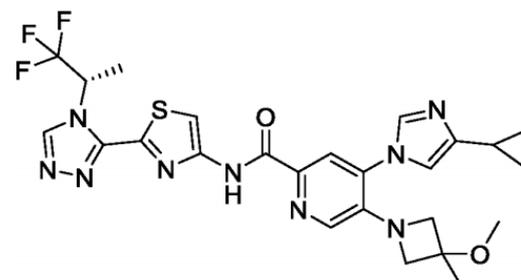
(S)-5-(3-ciano-3-metilazetidina-1-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;



45

50

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



55

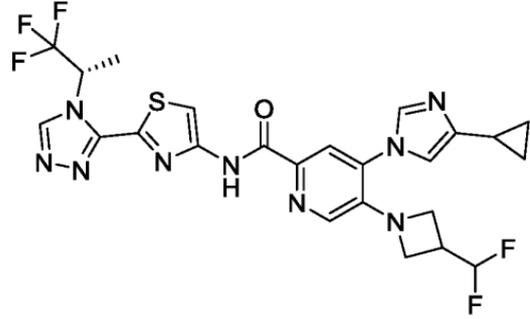
60

65

(Continuado)

5

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

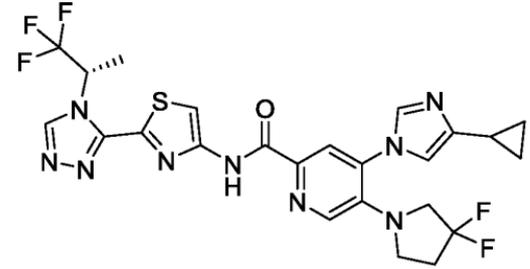


10

15

20

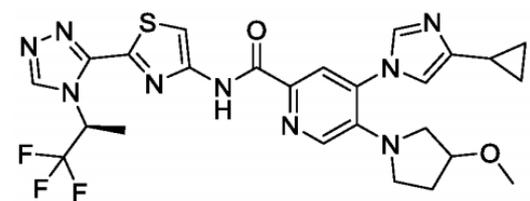
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1)-trifluoropropano)-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;



25

30

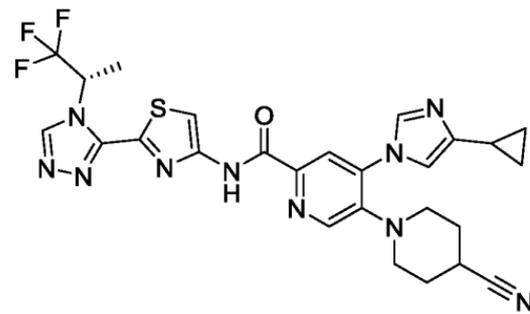
4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-metoxipirrolidín-1-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1)-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;



35

40

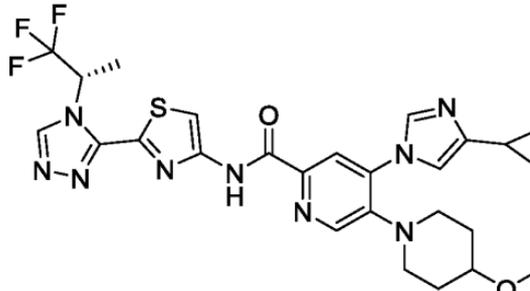
(S)-5-(4-cianopiperidín-1-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1)-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;



45

50

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



55

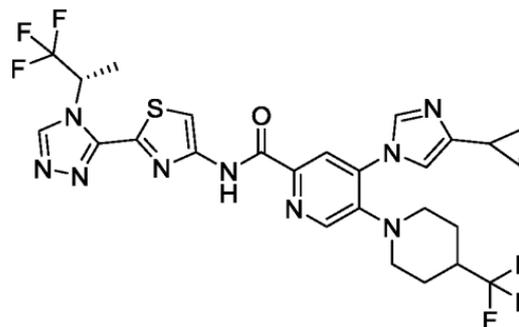
60

65

(Continuado)

5

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

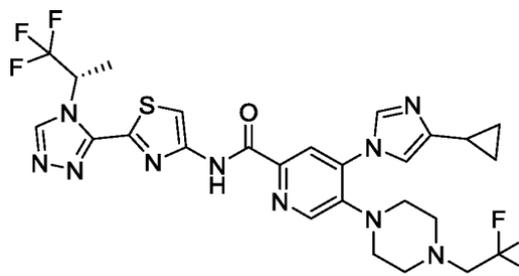


10

15

20

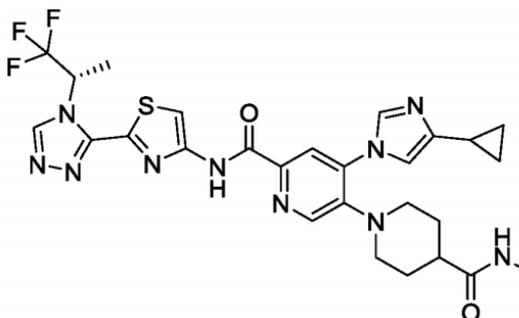
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;



25

30

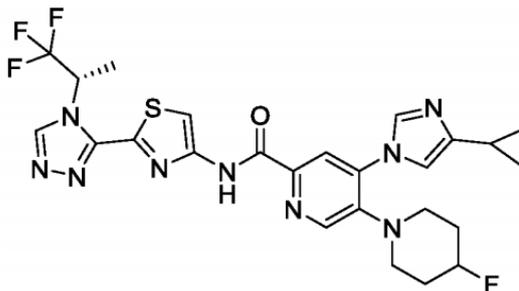
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;



35

40

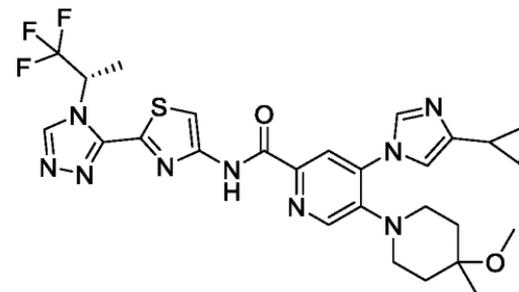
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-fluoropiperidin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;



45

50

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



55

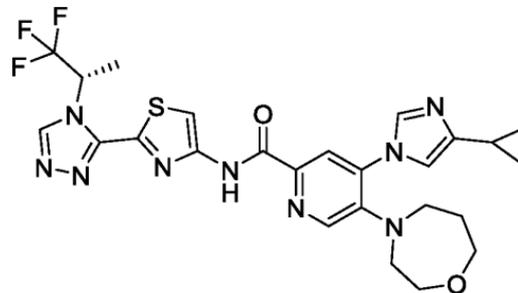
60

65

(Continuado)

5

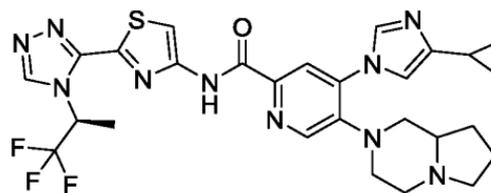
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(1,4-oxazepan 4-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropano)-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;



10

15

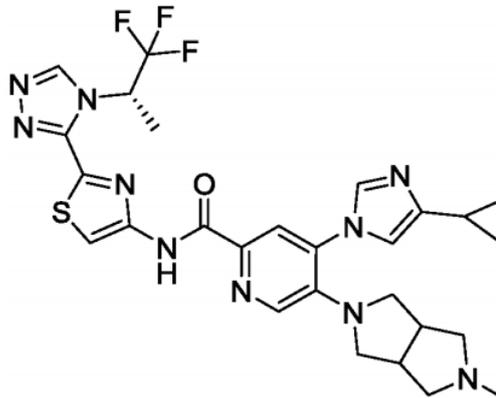
4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;



20

25

4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;

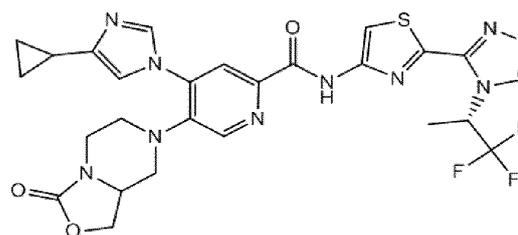


30

35

40

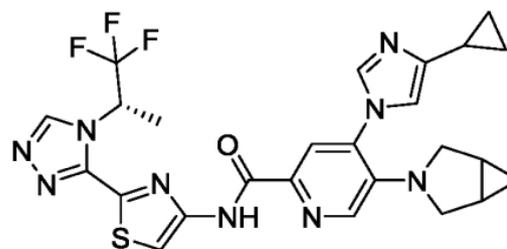
4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-oxotetrahidro-1H-oxazolo [3, 4-a] pirazin-7(3H)-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;



45

50

5-(3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;



55

60

65

(Continuado)

5 10 15	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(3-morfolmoazetidín-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropán)2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;	
20 25	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;	
30 35	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;	
40 45 50	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;	
55 60 65	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-4-il)picolinamida;	

o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 **3.** Un kit que comprende una composición farmacéutica según la reivindicación 2.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en terapia.

10 **5.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la terapia comprende el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares (incluyendo diabetes, nefropatía diabética y otras complicaciones de la diabetes), enfermedades cardiorrenales, incluyendo enfermedad renal (incluyendo enfermedad renal crónica), enfermedades fibróticas (incluyendo fibrosis pulmonar y renal), enfermedades respiratorias (incluyendo EPOC, fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y lesión pulmonar aguda), enfermedades hepáticas agudas y crónicas y enfermedades neurodegenerativas.

15 **6.** El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad es una enfermedad renal crónica, fibrosis pulmonar o fibrosis renal.

20 **7.** El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos.

25

30

35

40

45

50

55

60

65