



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEV

SOLIC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152830-00000-0000

Fecha: 2010-12-03 17:05:03 Dep. 2020 DIP. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

PATENTE DE INVENCION PCT

EXPEDIENTE:

10-152830

TITULO: Compuestos pirazina fusionados útiles para el tratamiento de enfermedades degenerativas e inflamatorias

CLASIFICACIÓN: C07D 519/00, A61K 31/4985, A61K 31/4995, A61P 19/02.

SOLICITANTE: GALÁPAGOS NV

DOMICILIO: Mechelen (Bélgica)

APODERADO: MAURICIO PATIÑO BONNET

BOGOTÁ D.C., 17 de noviembre de 2010

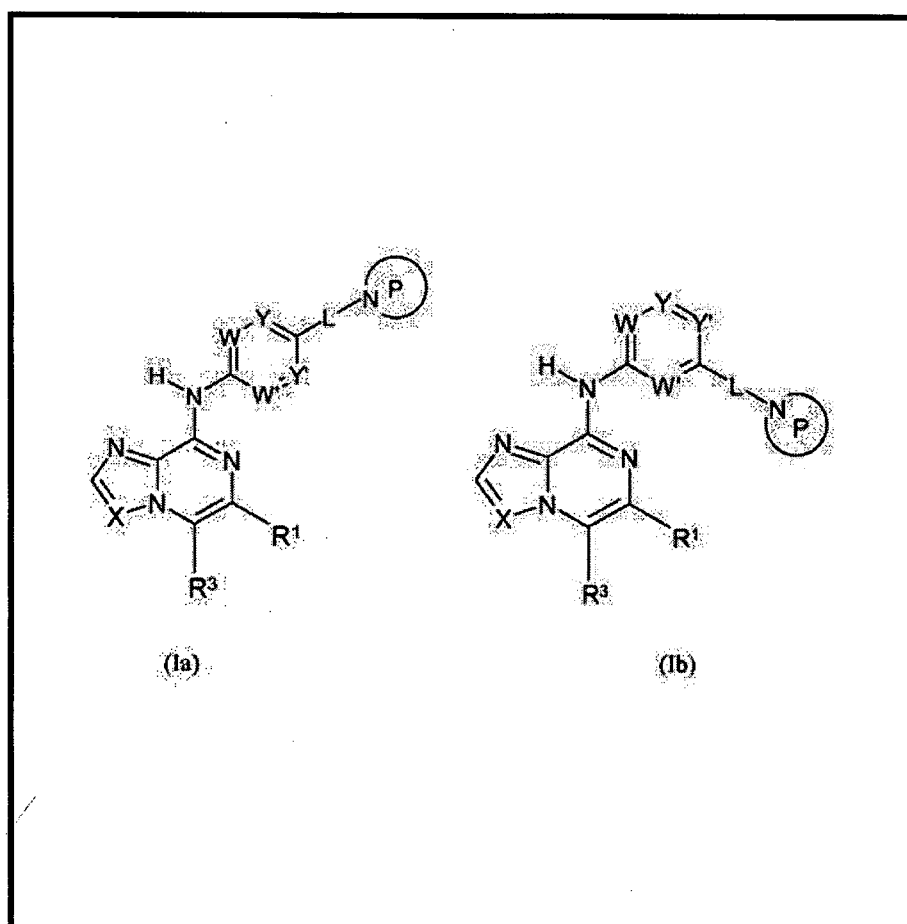
07-12-2010

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PETITORIO	
		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 10-152830-00000-0000 Fecha: 2010-12-03 17:05:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTE/II Eje. 378 FASENACIONAL Act. 411 PRESENTACION Folios: 157	
radicación			
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT ENTRADA FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE REGISTRO DE:			
☒ Patente de Invención ☐ Patente Modelo de Utilidad			
☒ Capitulo I ☐ Capitulo II			
SOLICITANTE	Nombre: GALÁPAGOS NV Dirección: Generaal Wittelaan De L11 A3 Domicilio: Mechelen (Bélgica) Lugar de Constitución: Bélgica Teléfono: Fax: E - mail:		IDENTIFICACIÓN ☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cúal _____ Número: _____
	Nombre: MAURICIO PATIÑO BONNET Dirección: Carrera 9 No. 74-08, Oficina 403 Teléfono: 3268600 Fax: 3268610 E-mail: patmarks@prietocanizosa.com.co		IDENTIFICACIÓN ☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Número: 11.342.699 TP: 73.583
REPRESENTANTE O APODERADO	En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder). _____		
INVENTORES	Nombre: Ver Hoja Anexa de Inventores. Dirección: Ver Hoja Anexa de Inventores. Nacionalidad o Domicilio: Ver Hoja Anexa de Inventores.		
PCT Solicitud Internacional No.: PCT/EP2009/055500 Fecha: 06.05.2009 Publicación Internacional No.: WO/2009/135885 Fecha: 12.11.2009			
Título: Compuestos pirazina fusionados útiles para el tratamiento de enfermedades degenerativas e inflamatorias.			
Clasificación Internacional. C07D 519/00, A61K 31/4985, A61K 31/4995, A61P 19/02.			
Prioridad ☒ SI ☐ NO	País de Origen	Fecha	Número de Solicitud
	EE.UU.	07.05.2008	61/126, 833
	EE.UU.	20.01.2009	61/145, 827
Comprobante de pago No: 10 – 91,574 Fecha: 28 de octubre de 2010 Comprobante de pago No: 10 – 91,573 Fecha: 28 de octubre de 2010			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página			

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

FIGURA CARACTERÍSTICA:



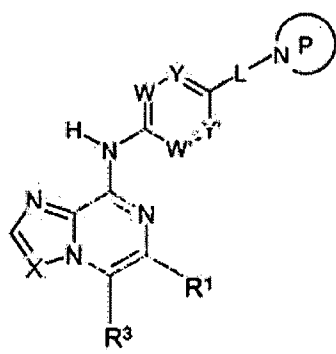
Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: MAURICIO PATIÑO BONNET

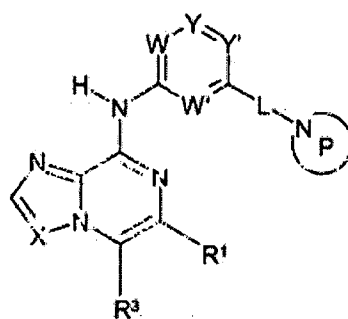
FIRMA:

C.C. 11.342.699 T.P. 73.583

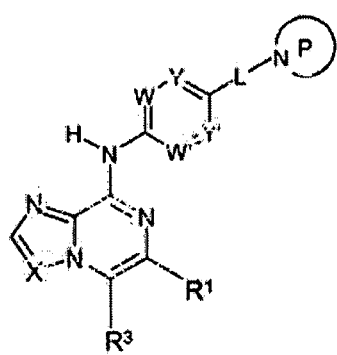
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página



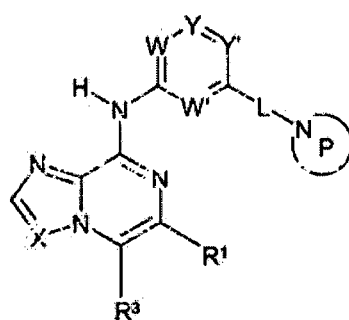
(Ia)



(Ib)



(Ia)



(Ib)

HOJA DE INVENTORES

1. ANDREWS, Martin James Inglis
Dirección: Galapagos NV, Generaal De Wittelaan L11/A3 2800 Mechelen, Bélgica.
Nacionalidad: Británico
2. CHAMBERS, Mark Stuart
Dirección: Biofocus DPI Ltd Chesterford Research Park, Little Chesterford, Saffron Walden CB10 1XL, Reino Unido.
Nacionalidad: Británico
3. VAN DE POËL, Hervé
Dirección: Biofocus DPI Ltd, Chesterford Research Park, Little Chesterford, Saffron Walden CB10 1XL, Reino Unido.
Nacionalidad: Británico
4. BAR, Grégory Louis Joseph
Dirección: Galapagos NV, Generaal De Wittelaan L11/A3 2800 Mechelen, Bélgica.
Nacionalidad: Frances

CLIENTE: GALAPAGOS NV

PATENTE REF: 69955

\$ 554.000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 91,574
FECHA : OCTUBRE 28 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152830- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 17:05:03
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Evs. 378 FASENACIONALI
Folios: 157

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
PRIETO & CARRIZOSA S.A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391978963	28/10/2010	2,333,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CLIENTE: GALAPAGOS NV
REIVINDICACIÓN ADICIONAL REF. 69955
\$ 1.404.000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 91,573
FECHA : OCTUBRE 28 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152830-00000-0000

Fecha: 2010-12-03 17:05:03 Dep. 2020 DIR NUEVASOR
Tra 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
PRIETO & CARRIZOSA S.A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391978963	28/10/2010	2,333,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,404,000.00
		TOTAL :	\$ 1,404,000.00

SON: UN MILLON CUATROCIENTOS CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

**PRIETO & CARRIZOSA
INTELLECTUAL PROPERTY
POWER OF ATTORNEY**

The undersigned GRANAM DINOL, acting on behalf of and representing HALAPAGES NV, domiciled in _____, hereby appoint(s) **MAURICIO PATIÑO, JORGE DI TERLIZZI** and/or **MARTÍN CARRIZOSA** domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorneys with the necessary powers:

- 1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial engravings and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name;
- 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind;
- 3) To intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial engravings and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize them to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, records, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Perú on this 24th day of November of 2003.

T. Elise
García
F

Seen by Us. Notary Public with residence in Mechelen (Belgium), for the certification on declaration(s) of the signature of GRANAM DINOL affixed

Mechelen, this 27th of 11

2003

**PRIETO & CARRIZOSA
PROPIEDAD INTELECTUAL
PODER**

Yo (nosotros) _____, obrando en nombre y representación de _____, con domicilio en _____, nombro(nos) a **MAURICIO PATIÑO, JORGE DI TERLIZZI y/o MARTÍN CARRIZOSA** con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente:

- 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñanzas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre y domicilio;
- 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases;
- 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones, inscripción de afectaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir o derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(nos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

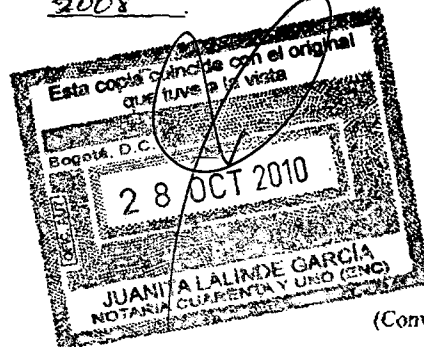


CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned T Eline Goovaerts certifies: that the preceding signature(s) reading GRAHAM DIXON is (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of _____ of GALAPAGOS that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in Belgium in accordance with the Laws of Belgium. All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in Mechelen on this 26th day of November of 2008.



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Goovaerts, Eline
3. Handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. Is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris
Mechelen

Voor echt verklaard

5. Te Brussel
6. Op: 18/12/2008
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. **9805081218171540**
9. Zegel / Stempel:
10. Ondertekening:

Lignier Jean-Paul

CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____. Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

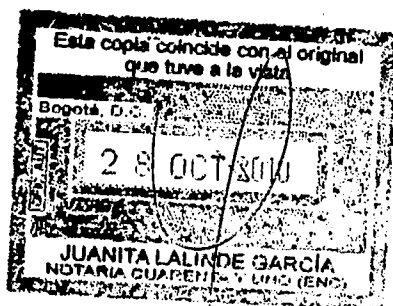
VISTO POR LUC WEYTS, NOTARIO PÚBLICO
CON RESIDENCIA EN MECHELEN (BÉLGICA), PARA LA CERTIFICACIÓN DE
LA FIRMA DE GRAHAM DIXON FUJADA EN EL ANTERIOR DOCUMENTO.
MECHELEN, 27 DE NOVIEMBRE DE 2008

HAY UNA APOSTILLA DE BÉLGICA

FIRMADA POR GOOVAERTS, ELINE, NOTARIO DE MECHELEN

FECHA: 18/12/2008

BAJO EL No. 9805081218171540



14460

1/3

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2009 FEB -3 P 12:06
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
870868
Gloria Patricia Pareda
JURADO DE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEN
AS FUNCIONES INDICADAS

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización de Propiedad Intelectual Mundial
Oficina Internacional

43) Fecha de Publicación Internacional

Noviembre 12, 2009 (12.11.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2009/135885 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional:

C07D 319/00 (2006.01) A61K 31/4995 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2009/055500

(22) Fecha de Presentación Internacional:

Mayo 6, 2009 (06.05.2009)

(25) Idioma de Presentación:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Fecha de Prioridad:

61/126,833 Mayo 7, 2008 (07.05.2008) US
61/145,327 Enero 20, 2009 (20.01.2009) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): GALAPAGOS NV [EE/EE]; Generaal De Wittelaan L11 A3, B-2300 Mechelen (EE).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (para EUA solamente): ANDREWS, Martin James Inglis [GB/EE]; Galapagos NV, Generaal De Wittelaan L11 A3, B-2300 Mechelen (EE). CHAMBERS, Mark Stuart [GB/GB]; Biofocus DPI Ltd, Chesterford Research Park, Little Chesterford, Saffron Walden CB10 1XL (GB). VAN DE POËL, Hervé [FF/GB]; Biofocus DPI Ltd, Chesterford Research Park, Little Chesterford, Saffron Walden CB10 1XL (GB). BAR, Grégory Louis Joseph [FF/GB]; Galapagos NV, Generaal De Wittelaan L11 A3, B-2300 Mechelen (EE).

(74) Agente: NICHOL, Maria y otros; Galapagos NV, Chesterford Research Park, Saffron Walden Essex CB10 1XL (GB).

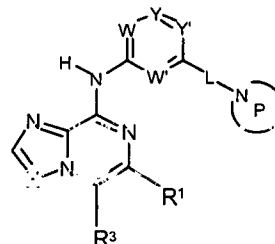
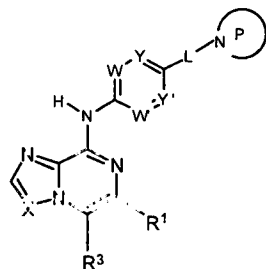
(81) Estados Designados (a menos que se indique otra cosa, para cada clase de protección nacional): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GI, GT, HN, HP, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, LA, LC, LI, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SH, SI, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique otra cosa para cada tipo de protección regional disponible): AFIPO, (BW, GH, GM, HE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Eurasia (AM, AZ, BY, EG, IL, MD, RU, TJ, TM), Europa (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GI, GQ, GW, ML, MR, NE, NI, TD, TG).

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3)).
- antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones y para volverlas a publicar en el caso de la recepción de las enmiendas (Regla 48.2(h)).
- con listado de secuencias parte de la descripción (Regla 5.2(a)).

(54) Título: COMPUESTOS DE PIRAZINA FUSIONADOS ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEGENERATIVAS E INFLAMATORIAS



(57) Resumen: Se describen nuevos compuestos de [1,2,4]pirazol[1,5-a]pirazina e imidazo[1,2-a]pirazina que poseen una fórmula representada por las siguientes: Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib). Los compuestos se pueden preparar como composiciones farmacéuticas, y se pueden utilizar para la prevención y el tratamiento de una variedad de afecciones en mamíferos incluyendo los seres humanos, que incluye a modo de ejemplo no limitativo, dolor, inflamación, y otros.

**COMPUESTOS DE PIRAZINA FUSIONADOS UTILES PARA EL TRATAMIENTO
DE ENFERMEDADES DEGENERATIVAS E INFLAMATORIAS**

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a una clase de
compuestos de pirazina fusionados capaces de unirse al sitio
activo de una serina/treonina cinasa, cuya expresión está
involucrada en la vía que resulta en la degradación de la
matriz extracelular (ECM, por sus siglas en inglés),
10 degradación de la articulación y enfermedades que implican
tal degradación y/o inflamación.

Las enfermedades que implican la degradación de la
matriz extracelular incluyen, pero no se limitan a, artritis
psoriática, artritis juvenil, artritis temprana, artritis
15 reactiva, osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis
anquilosante, osteoporosis, enfermedades del músculo
esquelético tipo tendinitis y enfermedad periodontal, cáncer
metástasis, enfermedades de las vías aéreas (COPD, asma),
fibrosis renal y hepática, enfermedades cardiovasculares tipo
20 aterosclerosis e insuficiencia cardíaca, y enfermedades
neurológicas tipo neuroinflamación y esclerosis múltiple. Las
enfermedades que involucran principalmente la degeneración de
las articulaciones incluyen, pero no se limitan a, artritis
psoriática, artritis juvenil, artritis temprana, artritis
25 reactiva, artritis reumatoide, osteoartritis, y espondilitis

anquilosante.

La artritis reumatoide (RA, por sus siglas en inglés) es una enfermedad degenerativa crónica de las articulaciones, caracterizada por la inflamación y destrucción de las estructuras articulares. Cuando la enfermedad no se restringe, conduce a la incapacidad y dolor sustancial debido a la pérdida de la funcionalidad articular e incluso muerte prematura. La finalidad de una terapia RA, por lo tanto, no es reducir la velocidad de la enfermedad pero si lograr la remisión con el fin de detener la destrucción articular. Además de la severidad del resultado de la enfermedad, la alta prevalencia de RA (~ 0.8% de adultos son afectado mundialmente) significa un alto impacto socio-económico. (Para revisiones sobre RA, referirse a Smolen and Steiner (2003); Lee and Weinblatt (2001); Choy and Panayi (2001); O'Dell (2004) y Firestein (2003)).

A pesar de que se acepta ampliamente que la RA es una enfermedad auto-inmunitaria, no existe consenso referente a los mecanismos precisos que conducen a la 'etapa de iniciación' de la enfermedad. Se sabe que el o los activadores iniciales median, en un hospedero predispuesto, una cascada de eventos que conduce a la activación de varios tipos celulares (células B, células T, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, células dendríticas y otras). De modo concomitante, una producción incrementada de

varias citocinas se observa en las articulaciones y tejidos circundantes de la articulación (por ejemplo TNF- α , IL-6, IL-1, IL-15, IL-18 y otros). Cuando la enfermedad avanza, la activación celular y la cascada de producción de citocinas se vuelve auto-perpetua. En esta etapa temprana, la destrucción de las estructuras de la articulación ya es muy clara en esta etapa temprana. El treinta por ciento de los pacientes poseen evidencia radiográfica de erosiones óseas en el momento del diagnóstico y esta proporción se incrementa al 60 por ciento luego de dos años.

El análisis histológico de las articulaciones de los pacientes con RA confirma claramente los mecanismos involucrados en el proceso de degradación asociado a RA. Este análisis muestra que el principal efector responsable de la degradación de las articulaciones asociada a la RA es el *pannus*, donde el fibroblasto sinovial, mediante la producción de diversas enzimas proteolíticas, es el primer conductor de la erosión ósea y cartilaginosa. Una articulación contiene clásicamente dos huesos adyacentes que articulan sobre la capa de cartílago y se encuentran rodeadas por la membrana sinovial y la cápsula articular. En el paciente con RA avanzada, la sinovia de las articulaciones se incrementa en tamaño para formar el *pannus*, debido a la proliferación de los fibroblastos sinoviales y la infiltración de células mononucleares tales como células T, células B, monocitos,

macrófagos y neutrófilos. El *pannus* media la degradación del cartílago adyacente, que conduce al estrechamiento del espacio articular, y posee el potencial de invadir el cartílago y el hueso adyacente. Tanto el hueso como el
5 cartílago están compuestos principalmente de colágeno tipo I o II, respectivamente, el *pannus* destructivo y las propiedades invasivas se encuentran mediadas por la secreción de las proteasas colagenolíticas, principalmente la matriz metaloproteinasas (MMPs). La erosión del hueso bajo y
10 adyacente al cartílago es también parte del proceso de RA, y resulta principalmente de la presencia de osteoclastos en la interface del hueso y *pannus*. Los osteoclastos son células multinucleadas que, bajo la adhesión al tejido óseo, de un compartimiento cerrado, dentro del cual los osteoclastos
15 secretan proteasas (Catepsina K, MMP9) que degrada el tejido óseo. La población de osteoclastos en la articulación se encuentra anormalmente incrementada mediante la formación de osteoblastos de células precursoras inducidas por la secreción del activador del receptor del ligando NFκB (RANKL)
20 mediante SFs y células T activadas.

Varios tipos de colágenos poseen un rol principal en la definición de la estabilidad de la matriz extracelular (ECM). El colágeno tipo I y colágeno tipo II, por ejemplo, son los componentes principales de los huesos y cartílagos,
25 respectivamente. Las proteínas de colágeno típicamente

organizadas en estructuras multiméricas referidas como fibrillas de colágeno. Las fibrillas de colágeno nativas son muy resistentes a la escisión proteolítica. Solamente unos pocos tipos de las proteínas que degradan ECM se informa que poseen la capacidad de degradar el colágeno nativo: MMPs y Catepsinas. Entre las Catepsinas, la atepsina K, que se encuentra activa principalmente en osteoclastos, es la mejor caracterizada. Entre los MMPs, MMP1, MMP2, MMP8 MMP13 y MMP14 se conocen por poseer propiedades colagenolíticas. La correlación entre la expresión incrementada de MMP1 mediante fibroblastos sinoviales (SFs) y el progreso de la enfermedad artrítica se encuentra bien establecida y es predictiva para los procesos erosivos de las articulaciones (Cunnane et al., 2001). En el contexto de la RA, por lo tanto, MMP1 representa una proteína que degrada el colágeno altamente relevante. *In vitro*, el tratamiento del cultivo de SFs con citocinas relevantes en la patología de RA (por ejemplo TNF- α y IL1 β) incrementará la expresión de MMP1 mediante estas células (Andreakos et al., 2003). El monitoreo de los niveles de MMP1 expresados mediante SFs es por lo tanto una lectura relevante en el campo de la RA como un indicativo para la activación de SFs hacia un fenotipo erosivo que, *in vivo*, es responsable de la degradación del cartílago. La inhibición de la expresión de MMP1 mediante SFs representa un enfoque terapéutico valioso hacia el tratamiento de la RA.

La actividad de las proteínas que degradan ECM también puede ser causativa o relacionarse con el proceso de varias enfermedades diferentes de RA, como por ejemplo otras enfermedades que involucran la degradación de las articulaciones. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, artritis psoriática, artritis juvenil, artritis temprana, artritis reactiva, osteoartritis, y espondilitis anquilosante. Otras enfermedades que se pueden tratar con los compuestos identificados de acuerdo con la presente invención y que utilizan los objetivos involucrados en la expresión de MMPs como se describió en la presente son osteoporosis, enfermedades esqueléticas musculares como tendonitis y enfermedad periodontal (Gapski *et al.*, 2004), metástasis de cáncer (Coussens *et al.*, 2002), enfermedades respiratorias (COPD, asma) (Suzuki *et al.*, 2004), pulmón, fibrosis renal (Schanstra *et al.*, 2002), fibrosis hepática asociada con la hepatitis C crónica C (Reiff *et al.*, 2005), enfermedades cardiovasculares como aterosclerosis e insuficiencia cardíaca (Creemers *et al.*, 2001), y enfermedades neurológicas como neuroinflamación y esclerosis múltiple (Rosenberg, 2002). Los pacientes que padecen de las enfermedades pueden beneficiarse de la estabilización de ECM (protegiéndolo de la degradación).

El aminoácido 471 serina/treonina cinasa
 25 identificado como Proteína Cinasa 5 Activada por Proteína

Cinasa Activada por Mitógeno (MAPKAPK5 o PRAK) se expresa en un amplio grupo de tejidos. La proteína contiene su dominio catalítico en el extremo N-terminal y una señal de localización nuclear 1 (NLS) y señal de exportación nuclear (NES) en su extremo C-terminal. La MAPKAPK5 endógena se encuentra presente predominantemente en el citoplasma, pero el estrés o la activación de la citocina de las células media su desplazamiento en el núcleo (New et al., 2003). Este evento es dependiente de la fosforilación de MAPKAPK5. Thr182 es el sitio de fosforilación regulatorio de MAPKAPK5. A pesar de que la cinasa p38 α es capaz de fosforilar MAPKAPK5 en una configuración de sobreexpresión, los experimentos con MAPKAPK5 endógena no apoyan esta hipótesis (Shi et al., 2003). Los ratones agénicos MAPKAPK5 han sido generados para que sean viables y fértiles. El fenotipo de estos ratones es bastante diferente del de aquellos ratones deficientes de MAPKAPK2, una cinasa relacionada MAPKAPK5 que es regulada por p38 α (Shi et al., 2003). Esto indica que la función de cada proteína es distinta y que ninguna de las cinasas puede compensar la actividad de la otra. Tomadas en conjunto, MAPKAPK5 y MAPKAPK2 representan objetivos distintos con una función no redundante. MAPK6 (también se menciona como ERK3) se ha identificado recientemente como un sustrato fisiológicamente relevante para MAPKAPK5, que define una novedosa vía de transducción de señales (Seternas et al.,

2004).

Antecedentes de la Invención

Los NSAIDS (Fármacos antiinflamatorios no esteroides) se utilizan para reducir el dolor asociado con RA y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Estos fármacos, sin embargo, no pondrán un freno sobre la destrucción de las articulaciones asociada con la RA.

Se encontró que los corticoesteroides disminuyen el avance de la RA como se detecta radiográficamente y se utilizan en dosis inferiores para tratar parte de los pacientes con RA (30 a 60%). Los efectos colaterales serios, sin embargo, se asocian con el largo uso de corticoesteroides (adelgazamiento de la piel, osteoporosis, cataratas, hipertensión, e hiperlipidemia).

DMARDs Sintética (Fármacos Antirreumáticos que Modifican la Enfermedad) (por ejemplo metotrexato, leflunomida, sulfasalazina) aborda principalmente el componente inmuno-inflamatorio de RA. Como una desventaja principal, estos fármacos tienen solamente una eficacia limitada (la destrucción de las articulaciones se encuentra retrasada solamente pero no bloqueada por DMARDs tal que el avance de la enfermedad a largo plazo continúa). La carencia de la eficacia se encuentra indicada por el hecho de que, en promedio, solamente el 30% de los pacientes alcanzan una calificación ACR50 después de 24 meses de tratamiento con

metotrexato. Esto significa que, según la Universidad Americana de Reumatología, sólo el 30% de los pacientes alcanzan una mejora del 50% de sus síntomas (O'Dell et al., 1996). Además, el mecanismo preciso de acción de DMARDs
5 frecuentemente no está claro.

DMARDs Biológico (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Rituximab, Abatacept) son proteínas terapéuticas que inactivan citocinas (por ejemplo TNF- α) o células (por ejemplo células B o células T) que poseen un rol importante
10 en la patofisiología de la RA (Kramer et al., 2003; Edwards et al., 2004). A pesar de que los bloqueadores de TNF- α (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) y la terapia de combinación de metotrexato es el tratamiento de RA más efectivo actualmente disponible, es llamativo que incluso
15 esta terapia alcanza solamente una mejora del 50% (ACR50) en síntomas de la enfermedad en 50-60% de los pacientes después de 12 meses de terapia (St Clair et al., 2004). Algunas de las advertencias adversas de los acontecimientos para los fármacos anti-TNF- α existen, aclarando los efectos
20 secundarios asociados a este tipo de fármacos. El riesgo creciente de infecciones (tuberculosis) en los trastornos desmielinizantes y eventos hematológicos se ha descrito para los bloqueadores de TNF- α (véase también Gómez-Reino et al., 2003). Además de los efectos secundarios serios, los
25 bloqueadores de TNF- α también comparten las desventajas

generales de la clase biológica de terapéuticos, que son la manera desagradable de la administración (las inyecciones frecuentes acompañadas por reacciones del sitio de la infusión) y el alto costo de producción. Los agentes más
5 nuevos en fase de último desarrollo apuntan las citocinas tales como IL-6, moléculas co-estimulantes de células T, y células B. La eficacia de estos agentes es esperada que sean similares a la de los bloqueadores de TNF- α . El hecho de que una variedad de terapias apuntadas tengan eficacias similares
10 pero limitadas, sugiere que existe una multiplicidad de factores patógenos para la RA. Este es también indicativo para las deficiencias en nuestra comprensión de los acontecimientos patógenos relevantes a la RA.

Las terapias actuales para la RA no son
15 satisfactorias debido a la eficacia limitada (no existe terapia adecuada para el 30% de los pacientes). Esto pide estrategias adicionales para alcanzar la remisión. Se requiere la remisión dado que la enfermedad residual lleva al riesgo de daño de las articulaciones progresivo y por lo
20 tanto incapacidad progresiva. La inhibición del componente inmuno-inflamatorio de la enfermedad de RA, que representa el objetivo principal de fármacos actualmente utilizado para el tratamiento de RA, no da lugar a un bloqueo de la degradación de las articulaciones, la característica principal de la
25 enfermedad.

El documento US 2005/0009832 describe imidazo[1,2-a]pirazina-8-il-aminas sustituidas como moduladores de proteínas cinasas, que incluyen MAPKAPK5. El documento WO02/056888 describe los inhibidores de MAPKAPK5 como
5 moduladores de TNF capaces de regular la expresión de ciertas citocinas. Ninguna de las referencias de la técnica anterior revela ningún compuesto dentro del alcance de la clase de los compuestos descritos en la presente a continuación.

Breve Descripción de la Invención

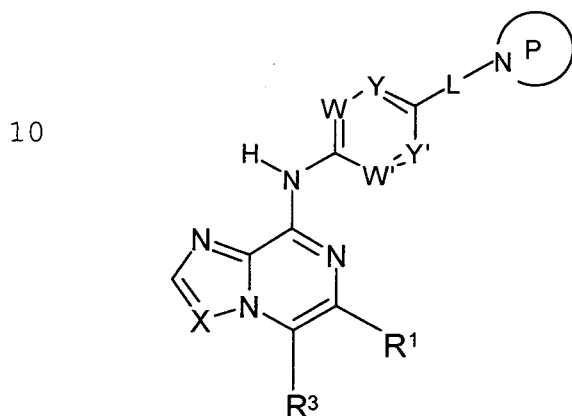
10 La presente invención se basa en el descubrimiento de que las funciones MAPKAPK5 en la vía que los resultados en la expresión de MMP1, y que los inhibidores de la actividad MAPKAPK5, tal como los compuestos de la presente invención, son útiles para el tratamiento de las enfermedades que
15 involucran la expresión anormalmente alta de la actividad MMP.

Los compuestos de la invención se pueden describir generalmente como [1.2.4]triazol[1,5-a]pirazinas e imidazo[1,2-a]pirazinas sustituidas en la posición 5 mediante
20 un grupo arilo o heteroarilo, y un grupo heteroarilamino en la posición 8.

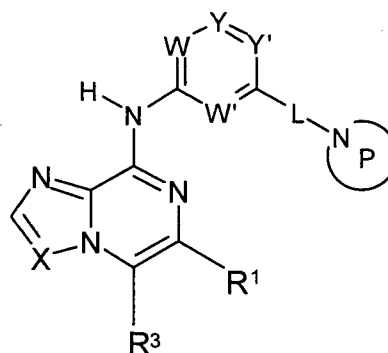
Los compuestos de la invención pueden mostrar menos toxicidad, buena absorción, buena vida media, buena solubilidad, baja afinidad de unión proteica, inferior
25 interacción fármaco-fármaco, y buena estabilidad metabólica.

En un aspecto particular, los compuestos de la presente invención exhiben significantes mejoras inesperadas en las propiedades farmacológicas, en particular eficacia mejorada y tolerabilidad mejorada.

Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula (Ia) o (Ib):



(Ia)



(Ib)

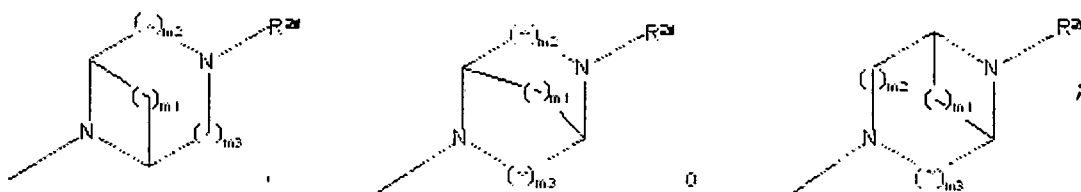
en donde

cada uno de W , W' , Y , y Y' es independientemente CR^{2a} o N ; siempre que no más de dos de W , W' , Y , y Y' pueden ser N al mismo tiempo;

X es N o CH ;

L se selecciona de un enlace simple, $-CO-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^{2c})CO-$, y $-N(R^{2c})SO_2-$;

el anillo P está sustituido o no sustituido:



5 R^1 es H, o alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

cada R^{2a} se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi de C_1-C_6 , ciano, y halo;

10 cada R^{2c} se selecciona de H y alquilo de C_1-C_6 ;

R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, o cicloalquilo de C_3-C_8 ; cada m_1 , m_2 y m_3 es independientemente 1 ó 2; y

15 R^3 se selecciona de alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I, R^1 es H, Me, Et, i-Pr o CF_3 .

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I, R^1 es H.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I, R^3 se selecciona de

25 la invención de acuerdo con la Fórmula I, R^3 se selecciona de

fenilo sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I, R^3 se selecciona de piridilo sustituido o no sustituido.

5 En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I, R^3 se selecciona de fenilo, indolilo, isoinolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, y tiazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido.

10 En una modalidad preferida, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I, R^3 es furanilo sustituido o no sustituido.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un
15 compuesto de la invención, y un portador farmacéutico, excipiente o diluyente. En este aspecto de la invención, la composición farmacéutica puede comprender uno o más de los compuestos de la invención descritos en la presente. Además, los compuestos de la invención útiles en las composiciones
20 farmacéuticas y los métodos de tratamiento descritos en la presente, son todos farmacéuticamente aceptables tal como se preparan y utilizan.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en un método terapéutico,
25 una composición farmacéutica, y la fabricación de la

composición, útil para el tratamiento de enfermedades que involucran inflamación, degradación del colágeno, y en particular enfermedades características de la matriz metaloproteasa anormal (MMP1) y/o Proteína Cinasa 5 Activada por Proteína Cinasa Activada por Mitógeno (MAPKAPK5), de las cuales la artritis reumatoide (RA) es la enfermedad particular. Esta invención también se refiere al proceso para la preparación de los compuestos de la invención.

Otros objetivos y ventajas serán evidentes para los expertos en la técnica de una consideración de la descripción detallada resultante, considerados en conjunto con las siguientes figuras ilustrativas.

Breve Descripción de las Figuras

Figura 1. Este diagrama muestra las diferencias histológicas notables entre una articulación sana y una de un paciente con RA.

Figura 2. Esta gráfica muestra la expresión incrementada de MMP1 en los fibroblastos sinoviales activados con citocinas involucradas en la patología de artritis reumatoide.

Figura 3. Esta gráfica muestra la inhibición dependiente de dosis de la expresión inducida por "activador basado en TNF- α " de MMP1 por SFs mediante un compuesto antiinflamatorio conocido.

Figura 4. Este gel muestra la reducción, a un nivel

proteico, de la expresión de MAPKAPK5 en SFs por la infección de las células con un virus Ad-ARNsi dirigido a MAPKAPK5.

Figura 5. Esta gráfica muestra la reducción del 'activador complejo' inducido por los niveles de la expresión de MMP1 por SFs mediante un virus Ad-ARNsi dirigido a MAPKAPK5.

Figura 6A Esta gráfica muestra los resultados del estudio de tolerabilidad dirigido por los compuestos de la invención, donde el efecto medido fue contra el peso corporal total.

Figura 6B Esta gráfica muestra los resultados del estudio de tolerabilidad contra un compuesto comparativo.

Figura 7 Esta gráfica muestra el porcentaje de inhibición de la liberación de alfa TNF alfa obtenido con un compuesto de la invención, luego de la inyección de LPS (lipopolisacáridos bacterianos) que es conocida por causar colestasis en asepsia. La evaluación comparativa en la presente es la dexametasona bien conocida (100% de inhibición) (DEX).

Descripción Detallada de la Invención

Definiciones

Los siguientes términos pretenden tener los significados presentados a continuación y son útiles en la comprensión de la descripción y alcance previsto de la presente invención.

Cuando se describe la invención, que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y métodos para la utilización de los compuestos y composiciones, los siguientes términos, si se encuentran
5 presentes, poseen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. Debe comprenderse que cuando se describe en la presente cualquiera de los restos definidos a continuación pueden sustituirse con una variedad de sustituyentes, y que las definiciones respectivas pretenden
10 incluir los restos sustituidos dentro de su alcance como se establece a continuación. A menos que se indique lo contrario, el término "sustituido" se define como se establece a continuación. Debe comprenderse adicionalmente que los términos "grupos" y "radicales" pueden considerarse
15 de modo intercambiable cuando se utilizan en la presente.

Los artículos "un" y "una" se pueden utilizar en la presente para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo "un análogo" significa un análogo o más de un
20 análogo.

'Acilo' o 'Alcanoilo' se refiere a un radical - $C(O)R^{20}$, donde R^{20} es hidrógeno, alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilmétilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo, arilalquilo, heteroarilo de 5-10
25 miembros o heteroarilalquilo tal como se define en la

presente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoílo y bencilcarbonilo. Los grupos 'acilo' ejemplares son $-C(O)H$, $-C(O)$ -alquilo de C_1-C_8 ,
 5 $-C(O)-(CH_2)_t$ (arilo de C_6-C_{10}), $-C(O)-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-C(O)-(CH_2)_t$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}), y $-C(O)-(CH_2)_t$ (heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un número entero de 0 a 4.

'Acilo Sustituido' o 'Alcanoílo Sustituido' se
 10 refiere a un radical $-C(O)R^{21}$, en donde R^{21} es independientemente

- alquilo de C_1-C_8 , sustituido con halo o hidroxí; o
- cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de
 15 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4
 20 no sustituido o hidroxí.

'Acilamino' se refiere a un radical $-NR^{22}C(O)R^{23}$, donde R^{22} es hidrógeno, alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5-10 miembros
 25 y R^{23} es hidrógeno, alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_3-C_{10} ,

heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5-10 miembros o, tal como se define en la presente. El 'acilamino' ejemplar incluye, pero no se limita a, formilamino, acetilamino, 5 ciclohexylcarbonilamino, ciclohexilmetil-carbonilamino, benzoilamino y bencilcarbonilamino. Los grupos 'acilamino' ejemplares son -NR^{21'}C(O)-alquilo de C₁-C₈, -NR^{21'}C(O)-(CH₂)_t(arilo de C₆-C₁₀), -NR^{21'}C(O)-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -NR^{21'}C(O)-(CH₂)_t(cicloalquilo de C₃-C₁₀), y - 10 NR^{21'}C(O)-(CH₂)_t(heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un número entero de 0 a 4, cada R^{21'} representa independientemente H o alquilo de C₁-C₈.

'Acilamino Sustituido' se refiere a un radical - NR²⁴C(O)R²⁵, en donde:

15 R²⁴ es independientemente

- H, alquilo de C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxilo; o
- cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilalquilo 20 o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo de C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi de C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo de C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo de C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi de C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo; y

25 R²⁵ es independientemente

- H, alquilo de C_1-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo; o

- cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo;

10 con la condición de que al menos uno de R^{24} y R^{25} sea distinto de H.

 'Alcoxi' se refiere al grupo $-OR^{26}$ donde R^{26} es alquilo de C_1-C_8 . Los grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, ter-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos
15 alcoxi particulares son alcoxi inferior, es decir, con entre 1 y 6 átomos de carbono. Los grupos alcoxi particulares poseen entre 1 y 4 átomos de carbono.

 'Alcoxi sustituido' se refiere a un grupo alcoxi
20 sustituido con uno o más de aquellos grupos mencionados en la definición de "sustituido" en la presente, y particularmente se refiere a un grupo alcoxi que posee 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente, seleccionado
25 del grupo que consta de amino, amino sustituido, arilo de C_6-

C_{10} , -O-arilo, carboxilo, ciano, cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halógeno, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, nitro, tioalcoxi, tio-O-arilo, tiol, alquilo-S(O)-, arilo-S(O)-, alquilo-S(O)₂- y arilo-S(O)₂-. Los grupos 'alcoxi sustituido' ejemplares son -O-(CH₂)_t(arilo de C_6-C_{10}), -O-(CH₂)_t (heteroarilo de 5-10 miembros), -O-(CH₂)_t(cicloalquilo de C_3-C_{10}), y -O-(CH₂)_t(heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un número entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presentes, pueden sustituirse con alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo. Los grupos particulares ejemplares 'alcoxi sustituido' son OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, OCH₂-cyclopropilo OCH₂CH₂OH, OCH₂CH₂NMe₂.

'Alcoxycarbonilo' se refiere a un radical -C(O)-OR²⁷ donde R²⁷ representa un alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, aralquilo, o heteroarilalquilo de 5-10 miembros tal como se define en la presente. Los grupos "alcoxycarbonilo" ejemplares son C(O)O-alquilo de C_1-C_8 , -C(O)O-(CH₂)_t(arilo de C_6-C_{10}), -C(O)O-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -C(O)O-(CH₂)_t(cicloalquilo de C_3-C_{10}), y -C(O)O-(CH₂)_t(heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un

número entero de 1 a 4.

'Alcoxicarbonilo sustituido' se refiere a un radical $-C(O)-OR^{28}$ donde R^{28} representa:

- alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_3-C_{10} ,
5 cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido, o hidroxil; o

- aralquilo de C_6-C_{10} , o heteroarilalquilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo.

'-O-arilcarbonilo' se refiere a un radical $-C(O)-OR^{29}$ donde R^{29} representa un arilo de C_6-C_{10} , tal como se define en la presente. Los grupos "-O-arilcarbonilo" ejemplares son $-C(O)O-(\text{arilo de } C_6-C_{10})$.

'-O-arilcarbonilo sustituido' se refiere a un radical $-C(O)-OR^{30}$ donde R^{30} representa un

- arilo de C_6-C_{10} , sustituido con alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo.

'Hetero-O-arilcarbonilo' se refiere a un radical $-C(O)-OR^{31}$ donde R^{31} representa un heteroarilo de 5-10 miembros,

tal como se define en la presente.

'Hetero-O-arilcarbonilo sustituido' se refiere a un radical $-C(O)-OR^{32}$ donde R^{32} representa un:

- heteroarilo de 5-10 miembros, sustituido con alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo.

'Alquilo' significa un hidrocarburo alifático recto o ramificado que posee 1 a 20 átomos de carbono. El alquilo particular posee 1 a 12 átomos de carbono. Más particular es el alquilo inferior que posee 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo adicional particular posee de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos de cadena recta incluyen metilo, etilo n-propilo, y n-butilo. El término ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo o butilo se unen a una cadena alquilo lineal, los grupos de cadena ramificada ejemplares incluyen isopropilo, iso-butilo, t-butilo y isoamilo.

'Alquilo sustituido' se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente sustituido con uno o más de aquellos grupos enumerados en la definición de "sustituido" en la presente, y particularmente se refiere a un grupo alquilo que posee 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, en

particular 1 sustituyente, seleccionado del grupo que consta de acilo, acilamino, aciloxi ($-O$ -acilo o $-OC(O)R^{20}$), alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino ($-NR''$ -alcoxycarbonilo o $-NH-C(O)-OR^{27}$), amino, amino sustituido, aminocarbonilo

5 (carbamoilo o amido o $-C(O)-NR''_2$), aminocarbonilamino ($-NR''-C(O)-NR''_2$), aminocarboniloxi ($-O-C(O)-NR''_2$), aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, $-O$ -arilo, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, heteroarilo, nitro, tiol, $-S$ -alquilo, $-S$ -arilo, $-S(O)$ -alquilo, $-S(O)$ -arilo, $-S(O)_2$ -

10 $-S(O)_2$ -alquilo, y $-S(O)_2$ -arilo. En una modalidad particular 'alquilo sustituido' se refiere a un grupo alquilo de C_1-C_8 sustituido con halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, $-NR'''SO_2R''$, $-SO_2NR''R'''$, $-C(O)R''$, $-C(O)O''$, $-OC(O)R''$, $-NR'''C(O)R''$, $-C(O)NR''R'''$, $-NR''R'''$, o $-(CR'''R''')_mOR'''$; en donde cada

15 R'' se selecciona independientemente de H , alquilo de C_1-C_8 , $-(CH_2)_t$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-(CH_2)_t$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}), y $-(CH_2)_t$ (heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un número entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o

20 heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido por alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo. Cada uno de R'' y R''' representa independientemente H

25 o alquilo de C_1-C_8 .

'Amino' se refiere al radical -NH_2 .

'Amino sustituido' se refiere a un grupo amino sustituido con uno o más de aquellos grupos enumerados en la definición de 'sustituido' en la presente, y particularmente se refiere al grupo $\text{-N(R}^{33})_2$ donde cada R^{33} se selecciona independientemente de:

- hidrógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$, arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, o cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$; o
- alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$, sustituido con halo o hidroxilo; o
- $\text{-(CH}_2)_t$ (arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$), $\text{-(CH}_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $\text{-(CH}_2)_t$ (cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$) o $\text{-(CH}_2)_t$ (heterocicloalquilo de 4-10 miembros) en donde t es un número entero entre 0 y 8, cada uno de los cuales se encuentra sustituido con alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido, halo, alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido, haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido, hidroxialquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido, o haloalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido o hidroxilo; o
- ambos grupos R^{33} se unen para formar un grupo alquileno.

Cuando ambos grupos R^{33} son hidrógeno, $\text{-N(R}^{33})_2$ es un grupo amino. Los grupos 'amino sustituido' ejemplares son $\text{-NR}^{33'}$ -alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$, $\text{-NR}^{33'}$ - $\text{(CH}_2)_t$ (arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$), $\text{-NR}^{33'}$ - $\text{(CH}_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $\text{-NR}^{33'}$ -

$(CH_2)_t$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}), y $-NR^{33'}$ -
 $(CH_2)_t$ (heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un
 número entero de 0 a 4, cada $R^{33'}$ representa
 independientemente H o alquilo de C_1-C_8 ; y cualquier grupo
 5 alquilo presente, puede estar sustituido por halo, amino
 sustituido o no sustituido, o hidroxilo; y cualquier grupo
 arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo
 presente, puede estar sustituido por alquilo de C_1-C_4 no
 sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo
 10 de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido,
 o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo. Para evitar la
 duda del término "amino sustituido" incluye los grupos
 alquilamino, alquilamino sustituido, alquilarilamino,
 alquilarilamino sustituido, arilamino, arilamino sustituido,
 15 dialquilamino y dialquilamino sustituido tal como se define a
 continuación.

'Alquilamino' se refiere al grupo- NHR^{34} , en donde
 R^{34} es alquilo de C_1-C_8 .

'Alquilamino sustituido' se refiere al grupo- NHR^{35} ,
 20 en donde R^{35} es alquilo de C_1-C_8 ; y el grupo alquilo está
 sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido,
 hidroxilo, cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10
 miembros, arilo de C_6-C_{10} , heteroarilo de 5-10 miembros,
 aralquilo o heteroaralquilo; y cualquier grupo arilo,
 25 heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente,

puede estar sustituido por alquilo de C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi de C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo de C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo de C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi de C₁-C₄ no sustituido o hidroxí.

5 'Alquilarilamino' se refiere al grupo-NR³⁶R³⁷, en donde R³⁶ es arilo de C₆-C₁₀ y R³⁷ es alquilo de C₁-C₈.

 'Alquilarilamino sustituido' se refiere al grupo-NR³⁸R³⁹, en donde R³⁸ es arilo de C₆-C₁₀ y R³⁹ es alquilo de C₁-C₈; y el grupo alquilo está sustituido con halo, amino
10 sustituido o no sustituido, hidroxí, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, aralquilo o heteroaralquilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido por
15 alquilo de C₁-C₄ no sustituido, halo, ciano, alcoxi de C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo de C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo de C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi de C₁-C₄ no sustituido o hidroxí.

 'Arilamino' significa un radical -NHR⁴⁰ donde R⁴⁰ se
20 selecciona de arilo de C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros tal como se define en la presente.

 'Arilamino sustituido' se refiere al grupo-NHR⁴¹, en donde R⁴¹ se selecciona independientemente de arilo de C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros; y cualquier grupo arilo o
25 heteroarilo presente, puede estar sustituido por alquilo de

C₁-C₄ no sustituido, halo, ciano, alcoxi de C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo de C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo de C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi de C₁-C₄ no sustituido o hidroxí.

5 'Dialquilamino' se refiere al grupo-NR⁴²R⁴³, en donde cada uno de R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente de alquilo de C₁-C₈.

 'Dialquilamino sustituido' se refiere al grupo-NR⁴⁴R⁴⁵, en donde cada uno de R⁴⁴ y R⁴⁵ se seleccionan
10 independientemente de alquilo de C₁-C₈; y el grupo alquilo está independientemente sustituido con halo, hidroxí, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, aralquilo o heteroaralquilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo,
15 cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido por alquilo de C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi de C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo de C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo de C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi de C₁-C₄ no sustituido o hidroxí.

20 'Diarilamino' se refiere al grupo -NR⁴⁶R⁴⁷, en donde cada uno de R⁴⁶ y R⁴⁷ se seleccionan independientemente de arilo de C₆-C₁₀.

 'Aminosulfonilo" o "Sulfonamida" se refiere al radical -S(O₂)NH₂.

25 'Aminosulfonilo sustituido" o "sulfonamida

sustituida" se refiere al radical tal como $-S(O_2)N(R^{48})_2$ en donde cada R^{48} se selecciona independientemente de:

- H, alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} , aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroaralquilo; o

- alquilo de C_1-C_8 sustituido con halo o hidroxilo

- cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} , aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroaralquilo, sustituido con alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo;

con la condición de que al menos uno de R^{48} sea distinto de H.

Los grupos ejemplares 'aminosulfonilo sustituido' o 'sulfonamida sustituida' son $-S(O_2)N(R^{48'})$ -alquilo de C_1-C_8 , $-S(O_2)N(R^{48'})-(CH_2)_t$ (arilo de C_6-C_{10}), $-S(O_2)N(R^{48'})-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-S(O_2)N(R^{48'})-(CH_2)_t$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}), y $-S(O_2)N(R^{48'})-(CH_2)_t$ (heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un número entero de 0 a 4; cada $R^{48'}$ representa independientemente H o alquilo de C_1-C_8 ; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido con alquilo de C_1-C_4 no

sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxí.

'Aralquilo' o 'arilalquilo' se refieren a un grupo
5 alquilo, tal como se definió anteriormente, sustituido con uno o más grupos arilo, tal como se definió anteriormente. Los grupos aralquilo o arilalquilo particulares son grupos alquilo sustituidos con un grupo arilo.

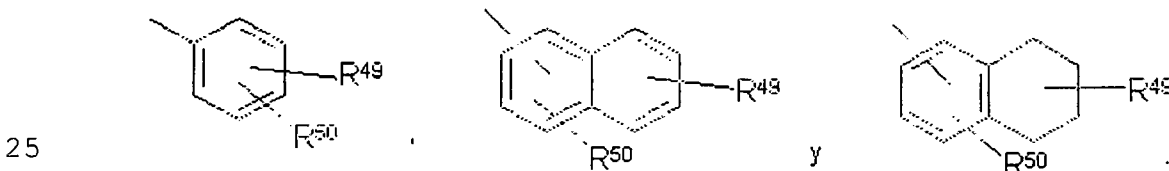
'Aralquilo sustituido' o 'arilalquilo sustituido'
10 se refiere a grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, sustituido con uno o más grupos arilo; y al menos uno de cualquier grupo arilo presente, puede estar sustituido con alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, ciano, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no
15 sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxí.

'Arilo' se refiere a un grupo de hidrocarburo aromático monovalente derivado de la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono simple de un sistema de
20 anillo aromático principal. En particular arilo se refiere a una estructura de anillo aromática, mono-cíclica o poli-cíclica que incluye de 5 a 12 miembros del anillo, más generalmente 6 a 10. Donde el grupo arilo es un sistema de anillo monocíclico contiene de modo preferencial 6 átomos de
25 carbono. Los grupos de arilo típicos incluyen, pero no se

limita a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneni, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno y trinaftaleno. Particularmente los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo, y tetrahidronaftilo.

10 'Arilo sustituido' se refiere a un grupo arilo sustituido con uno o más de aquellos grupos enumerados en la definición de 'sustituido' en la presente, y particularmente se refiere a un grupo arilo que puede opcionalmente estar sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5
15 sustituyentes, particularmente 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente. Particularmente, 'Arilo sustituido' se refiere a un grupo arilo sustituido con uno o más de los grupos seleccionados de halo, alquilo de C₁-C₈, haloalquilo de C₁-C₈, haloalcoxi de C₁-C₈, ciano, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₈, y amino.

Los ejemplos de arilos sustituido representativas incluyen los siguientes



En estas fórmulas uno de R^{49} y R^{50} puede ser hidrógeno y al menos uno de R^{49} y R^{50} cada uno es independientemente seleccionado de alquilo de C_1-C_8 , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, alcanoílo, alcoxi de C_1-C_8 , hetero-O-arilo, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, $NR^{51}COR^{52}$, $NR^{51}SOR^{52}$, $NR^{51}SO_2R^{52}$, $COOalquilo$, $COOarilo$, $CONR^{51}R^{52}$, $CONR^{51}OR^{52}$, $NR^{51}R^{52}$, $SO_2NR^{51}R^{52}$, S-alquilo, $SOalquilo$, $SO_2alquilo$, Sarilo, $SOarilo$, SO_2arilo ; o R^{49} y R^{50} se pueden unir para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O o S. R^{51} , y R^{52} son independientemente hidrógeno, alquilo de C_1-C_8 , haloalquilo de C_1-C_4 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} , arilo sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros.

'Arilalquiloxi' se refiere a un radical -O-alquilarilo donde alquilarilo es tal como se define en la presente.

'Arilalquiloxi sustituido' se refiere a un radical -O-alquilarilo donde alquilarilo es tal como se define en la presente; y cualquier grupo arilo presente, puede estar sustituido con alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, ciano, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxí.

'Azido' se refiere al radical $-N_3$.

'Carbamoílo o amido' se refiere al radical $-C(O)NH_2$.

'Carbamoílo sustituido o amido' sustituido se
5 refiere al radical $-C(O)N(R^{53})_2$ en donde cada R^{53} es
independientemente

- H, alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} , aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroaralquilo; o
- 10 • alquilo de C_1-C_8 sustituido con halo o hidroxil;
o
- cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} , aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroaralquilo, cada uno de los cuales está
15 sustituido con alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxil;

con la condición de que al menos uno de R^{53} sea
20 distinto de H.

Los grupos 'Amido sustituido/Carbamoílo' ejemplares son $-C(O)NR^{53'}$ -alquilo de C_1-C_8 , $-C(O)NR^{53'}$ -(CH_2)_t(arilo de C_6-C_{10}), $-C(O)NR^{53'}$ -(CH_2)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), $-C(O)NR^{53'}$ -(CH_2)_t(cicloalquilo de C_3-C_{10}), y $-C(O)NR^{53'}$ -(CH_2)_t(heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un
25

número entero de 0 a 4, cada R^{53} representa independientemente H o alquilo de C_1-C_8 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido con alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxí.

'Carboxi' se refiere al radical $-C(O)OH$.

'Cicloalquilo' se refiere a grupos cíclicos hidrocarbilo no aromáticos que poseen de 3 a 10 átomos de carbono. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo simples tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

'Cicloalquilo sustituido' se refiere a un grupo cicloalquilo tal como se definió anteriormente sustituido con uno o más de aquellos grupos enumerados en la definición de 'sustituido' en la presente, y particularmente se refiere a un grupo cicloalquilo que posee 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente

'Ciano' se refiere al radical $-CN$.

'Halo' o 'halógeno' se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). Los grupos halo particulares son flúor o cloro.

~2

Cuando se utiliza 'hetero' para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo han sido reemplazados por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Hetero se puede aplicar a cualquiera de los grupos hidrocarbilos descritos anteriormente tales como alquilo, por ejemplo heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo heterocicloalquilo, arilo, por ejemplo heteroarilo, cicloalquenilo, por ejemplo cicloheteroalquenilo, y similares que poseen de 1 a 5, y particularmente de 1 a 3 heteroátomos.

'Heteroarilo' significa una estructura de anillo aromático, mono-cíclico o policíclico, que incluye uno o más heteroátomos y 5 a 12 miembros del anillo, más usualmente 5 a 10 miembros del anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o seis miembros o una estructura bicíclica formada de anillos de cinco y seis miembros fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados o, mediante un ejemplo adicional, dos anillos de cinco miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente el anillo heteroarilo de Contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo un heteroátomo solo. En una modalidad, el anillo heteroarilo de Contiene al menos un átomo de nitrógeno en el

anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general el número de átomos

5 de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyen cualquier sustituyente de grupo amino del anillo, serán menos de cinco. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de cinco miembros incluyen pero no se limitan a grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazan, oxazol,

10 oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos Los ejemplos de los grupos heteroarilo monocíclicos de seis miembros incluyen pero no se limitan a piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina. Los

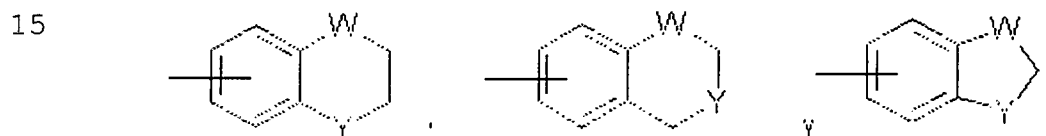
15 ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado a otro anillo de cinco miembros incluyen pero no se limita a imidazotiazol e imidazoimidazol. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis

20 miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen pero no se limitan a grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, isoindolona, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por

25 ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina,

triazolpirimidina, benzodioxol y pirazolopiridina. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen pero no se limitan a los grupos quinolina, isoquinolina, 5 cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, ftalazina, naftiridina y pteridina. Los grupos heteroarilo particulares son aquellos derivados de tiofeno, 10 pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

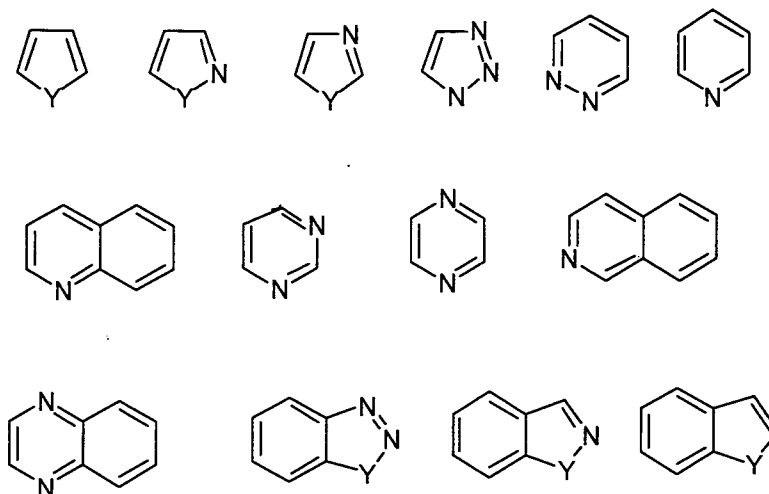
Los ejemplos de arilo representativos que poseen heteroátomos que contienen una sustitución incluyen los siguientes:



en donde cada W se selecciona de $C(R^{54})_2$, NR^{54} , O y S; y cada Y se selecciona de carbonilo, NR^{54} , O y S; y R^{54} es 20 independientemente hidrógeno, alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} , y heteroarilo de 5-10 miembros.

Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:

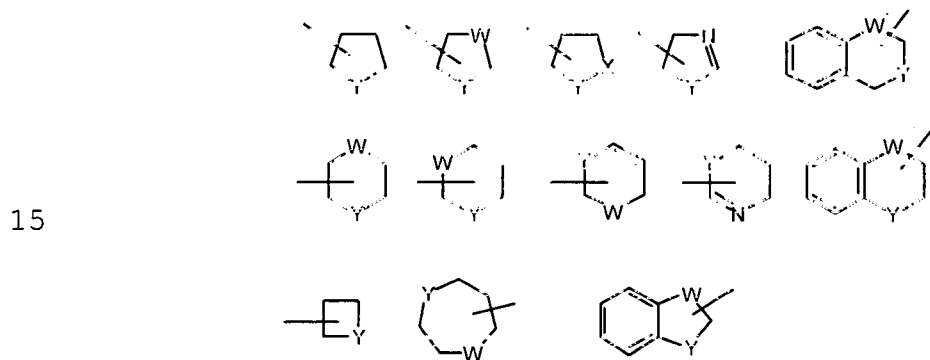
5



en donde cada Y se selecciona de carbonilo, N, NR⁵⁵,
 10 O y S; y R⁵⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros.

Tal como se utiliza en la presente, el término
 'heterocicloalquilo' se refiere a un anillo no aromático
 15 heterocíclico estable de 4-10 miembros, y/o que incluye anillos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, fusionados. Un sistema de anillo heterocíclico fusionado puede incluir anillos carbocíclicos y necesita incluir solamente un anillo heterocíclico. Los ejemplos de
 20 anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, morfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano (2H-pirano o 4H-pirano),
 25 dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol,

tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano,
 tetrahidropirano (por ejemplo 4-tetrahidro piranilo),
 imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-
 pirazolina, pirazolidina, piperazina, y N-alquilo piperazinas
 5 tales como N-metilo piperazina. Los ejemplos adicionales
 incluyen tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido
 (particularmente tiomorfolina). Incluso los ejemplos
 adicionales incluyen azetidina, piperidona, piperazona, y N-
 alquilo piperidinas tales como N-metilo piperidina. Los
 10 ejemplos particulares de grupos heterocicloalquilo son tal
 como se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



en donde cada W se selecciona de CR^{56} , $C(R^{56})_2$, NR^{56} ,
 O y S; y cada Y se selecciona de NR^{56} , O y S; y R^{56} es
 20 independientemente hidrógeno, alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo
 de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-
 C_{10} , heteroarilo de 5-10 miembros. Estos anillos
 heterocicloalquilo pueden opcionalmente estar sustituidos con
 uno o más grupos seleccionados del grupo que consta de acilo,
 25 acilamino, aciloxi ($-O$ -acilo o $-OC(O)R^{20}$), alcoxi,

alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino ($-\text{NR}''$ -alcoxicarbonilo o
 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{27}$), amino, amino sustituido, aminocarbonilo (amido
o $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}''_2$), aminocarbonilamino ($-\text{NR}''-\text{C}(\text{O})-\text{NR}''_2$),
aminocarboniloxi ($-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}''_2$), aminosulfonilo,
5 sulfonilamino, arilo, $-\text{O}$ -arilo, azido, carboxilo, ciano,
cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, nitro, tiol, $-\text{S}$ -alquilo, $-\text{S}$ -
arilo, $-\text{S}(\text{O})$ -alquilo, $-\text{S}(\text{O})$ -arilo, $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo, y $-\text{S}(\text{O})_2$ -
arilo. Los grupos sustituyentes incluyen carbonilo o
tiocarbonilo los cuales proporcionan, por ejemplo, derivados
10 de lactama y urea.

'Hidroxilo' se refiere al radical $-\text{OH}$.

'Nitro' se refiere al radical $-\text{NO}_2$.

'Sustituido' se refiere a un grupo en el cual uno o
más átomos de hidrógeno son cada uno independientemente
15 reemplazados con el mismo o diferentes sustituyentes. Los
sustituyentes se pueden seleccionar del grupo que consta de:

halógeno, $-\text{R}^{57}$, $-\text{O}^-$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^{57}$, $-\text{SR}^{57}$, $-\text{S}^-$, $=\text{S}$, $-\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, $=\text{NR}^{57}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{57}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{O}^-$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{57}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{57})(\text{O}^-)$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{57})(\text{OR}^{58})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{57}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{57}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{57}$, $-\text{NR}^{59}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, $-\text{NR}^{59}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, $-\text{NR}^{60}\text{C}(\text{NR}^{59})\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$ y $-\text{C}(\text{NR}^{59})\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$;

en donde cada R^{57} , R^{58} , R^{59} y R^{60} son
25 independientemente:

- hidrógeno, alquilo de C_1-C_8 , arilo de C_6-C_{10} , arilalquilo, cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilalquilo;

o

5 • alquilo de C_1-C_8 sustituido con halo o hidroxil;

o

 • arilo de C_6-C_{10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de C_6-C_{10} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros sustituidos con alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxil.

10

En una modalidad particular, los grupos sustituidos se sustituyen con uno o más sustituyentes, particularmente con 1 a 3 sustituyentes, en particular con un grupo sustituyente.

15

En una modalidad adicional particular el grupo o los grupos sustituyentes se seleccionan de: halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, $-NR''SO_2R''$, $-SO_2NR''R''$, $-C(O)R''$, $-C(O)O''$, $-OC(O)R''$, $-NR''C(O)R''$, $-C(O)NR''R''$, $-NR''R''$, $-(CR''R'')_mOR''$, en donde, cada R'' se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_8 , $-(CH_2)_t$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-(CH_2)_t$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}), y $-(CH_2)_t$ (heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un número entero de 0 a 4; y

20

25

- cualquier grupo alquilo presente, puede estar sustituido con halo o hidroxil; y

- cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar

5 sustituido con alquilo de C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi de C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo de C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo de C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi de C₁-C₄ no sustituido o hidroxil. Cada R" independientemente representa H o alquilo de C₁-C₆.

10 'Sulfanilo sustituido' se refiere al grupo -SR⁶¹, en donde R⁶¹ se selecciona de:

- alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆-C₁₀, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroaralquilo; o

15 • alquilo de C₁-C₈ sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido, o hidroxil; o

- cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆-C₁₀, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroaralquilo, cada uno de los cuales está

20 sustituido con alquilo de C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi de C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo de C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo de C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi de C₁-C₄ no sustituido o hidroxil.

Los grupos 'sulfanilo sustituido' son -S-(alquilo de C₁-C₈) y -S-(cicloalquilo de C₃-C₁₀), -S-(CH₂)_t(arilo de C₆-

25

C_{10}), $-S-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-S-(CH_2)_t$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}), y $-S-(CH_2)_t$ (heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un número entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido con alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxí. El término 'sulfanilo sustituido' incluye los grupos

10 'alquilsulfanilo' o 'alquiltio', 'alquiltio sustituido' o 'alquilsulfanilo sustituido', 'cicloalquilsulfanilo' o 'cicloalquiltio', 'cicloalquilsulfanilo sustituido' o 'cicloalquiltio sustituido', 'arilsulfanilo' o 'ariltio' y 'heteroarilsulfanilo' o 'heteroariltio' tal como se define a

15 continuación.

'Alquiltio' o 'Alquilsulfanilo' se refiere a un radical $-SR^{62}$ donde R^{62} es un alquilo de C_1-C_8 o grupo tal como se define en la presente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, propiltio

20 y butiltio.

'Alquiltio sustituido' o 'alquilsulfanilo sustituido' se refiere al grupo $-SR^{63}$ donde R^{63} es a alquilo de C_1-C_8 , sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido, o hidroxí.

25 'Cicloalquiltio' o 'Cicloalquilsulfanilo' se

refiere a un radical $-SR^{64}$ donde R^{64} es un grupo o cicloalquilo de C_3-C_{10} tal como se define en la presente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropiltio, ciclohexiltio, y ciclopentiltio.

5 'Cicloalquiltio Sustituido' o 'Cicloalquilsulfanilo sustituido' se refiere al grupo $-SR^{65}$ donde R^{65} es un cicloalquilo de C_3-C_{10} , sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido, o hidroxil.

10 'Ariltio' o 'Arilsulfanilo' se refiere a un radical $-SR^{66}$ donde R^{66} es un grupo arilo de C_6-C_{10} tal como se define en la presente.

 'Heteroariltio' o 'Heteroarilsulfanilo' se refiere a un radical $-SR^{67}$ donde R^{67} es un grupo heteroarilo de 5-10 miembros tal como se define en la presente.

15 'Sulfinilo sustituido' se refiere al grupo $-S(O)R^{68}$, en donde R^{68} se selecciona de:

- alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} , aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroaralquilo; o
- 20 • alquilo de C_1-C_8 sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido, o hidroxil; o
- cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} , aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroaralquilo, sustituido con alquilo de C_1-C_4
- 25 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido,

haloalquilo de C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo de C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi de C₁-C₄ no sustituido o hidroxí.

Los grupos 'sulfinilo sustituido' ejemplares son - S(O)-(alquilo de C₁-C₈) y -S(O)-(cicloalquilo de C₃-C₁₀), -
5 S(O)-(CH₂)_t(arilo de C₆-C₁₀), -S(O)-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -S(O)-(CH₂)_t(cicloalquilo de C₃-C₁₀), y -S(O)-(CH₂)_t(heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un número entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar
10 sustituido con alquilo de C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi de C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo de C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo de C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi de C₁-C₄ no sustituido o hidroxí. El término sulfinilo sustituido incluye los grupos 'alquilsulfinilo', 'alquilsulfinilo
15 sustituido', 'cicloalquilsulfinilo', 'cicloalquilsulfinilo sustituido', 'arilsulfinilo' y 'heteroarilsulfinilo' tal como se define en la presente.

'Alquilsulfinilo' se refiere a un radical -S(O)R⁶⁹ donde R⁶⁹ es un grupo alquilo de C₁-C₈ tal como se define en
20 la presente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo y butilsulfinilo.

'Alquilsulfinilo sustituido' se refiere a un radical -S(O)R⁷⁰ donde R⁷⁰ es un grupo alquilo de C₁-C₈ tal
25 como se define en la presente, sustituido con halo, amino

sustituido o no sustituido, o hidroxí.

'Cicloalquilsulfinilo' se refiere a un radical -
S(O)R⁷¹ donde R⁷¹ es un grupo o cicloalquilo de C₃-C₁₀ tal como
se define en la presente. Los ejemplos representativos
5 incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilsulfinilo,
ciclohexilsulfinilo y ciclopentilsulfinilo.

'Cicloalquilsulfinilo sustituido' se refiere al
grupo -S(O)R⁷² donde R⁷² es un cicloalquilo de C₃-C₁₀,
sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido, o
10 hidroxí.

'Arilsulfinilo' se refiere a un radical -S(O)R⁷³
donde R⁷³ es un grupo arilo de C₆-C₁₀ tal como se define en la
presente.

'Heteroarilsulfinilo' se refiere a un radical -
15 S(O)R⁷⁴ donde R⁷⁴ es un grupo heteroarilo de 5-10 miembros tal
como se define en la presente.

'Sulfonilo sustituido' se refiere al grupo -
S(O)₂R⁷⁵, en donde R⁷⁵ se selecciona de:

- alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₃-C₁₀,
20 heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C₆-C₁₀,
aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroaralquilo; o
- alquilo de C₁-C₈ sustituido con halo, amino
sustituido o no sustituido, o hidroxí; o
- cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de
25 4-10 miembros, arilo de C₆-C₁₀, aralquilo, heteroarilo de 5-10

miembros, o heteroaralquilo, cada uno de los cuales está
sustituido con alquilo de C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi de
C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo de C₁-C₄ no sustituido,
hidroxialquilo de C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi de C₁-C₄
5 no sustituido o hidroxil.

Los grupos 'sulfonilo sustituido' ejemplares son -
S(O)₂-(alquilo de C₁-C₈) y -S(O)₂-(cicloalquilo de C₃-C₁₀), -
S(O)₂-(CH₂)_t(arilo de C₆-C₁₀), -S(O)₂-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10
miembros), -S(O)₂-(CH₂)_t(cicloalquilo de C₃-C₁₀), y -S(O)₂-
10 (CH₂)_t(heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un
número entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo,
cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar
sustituido con alquilo de C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi de
C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo de C₁-C₄ no sustituido,
15 hidroxialquilo de C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi de C₁-C₄
no sustituido o hidroxil. El término sulfonilo sustituido
incluye los grupos alquilsulfonilo, alquilsulfonilo
sustituido, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo
sustituido, arilsulfonilo y heteroarilsulfonilo.

20 'Alquilsulfonilo' se refiere a un radical -S(O)₂R⁷⁶
donde R⁷⁶ es un grupo alquilo de C₁-C₈ tal como se define en
la presente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no
se limitan a, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo
y butilsulfonilo.

25 'Alquilsulfonilo Sustituido' se refiere a un

radical $-S(O)_2R^{77}$ donde R^{77} es un grupo alquilo de C_1-C_8 tal como se define en la presente, sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido, o hidroxilo.

'Cicloalquilsulfonilo' se refiere a un radical -
 5 $S(O)_2R^{78}$ donde R^{78} es un grupo o cicloalquilo de C_3-C_{10} tal como se define en la presente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilsulfonilo, ciclohexilsulfonilo, y ciclopentilsulfonilo.

'Cicloalquilsulfonilo sustituido' se refiere al
 10 grupo $-S(O)_2R^{79}$ donde R^{79} es un cicloalquilo de C_3-C_{10} , sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido, o hidroxilo.

'Arilsulfonilo' se refiere a un radical $-S(O)_2R^{80}$
 donde R^{80} es un grupo arilo de C_6-C_{10} tal como se define en la
 15 presente.

'Heteroarilsulfonilo' se refiere a un radical -
 $S(O)_2R^{81}$ donde R^{81} es un grupo heteroarilo de 5-10 miembros tal como se define en la presente.

'Sulfo' o 'ácido sulfónico' se refiere a un radical
 20 tal como $-SO_3H$.

'Sulfo sustituido' o 'éster del ácido sulfónico' se refiere al grupo $-S(O)_2OR^{82}$, en donde R^{82} se selecciona de:

- alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} ,
 25 aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroaralquilo; o

- alquilo de C_1-C_8 sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido, o hidroxil; o

- cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} , aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroaralquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxil.

10 Los grupos 'sulfo sustituido' o 'éster del ácido sulfónico' son $-S(O)_2-O-(\text{alquilo de } C_1-C_8)$ y $-S(O)_2-O-(\text{cicloalquilo de } C_3-C_{10})$, $-S(O)_2-O-(CH_2)_t(\text{arilo de } C_6-C_{10})$, $-S(O)_2-O-(CH_2)_t(\text{heteroarilo de 5-10 miembros})$, $-S(O)_2-O-(CH_2)_t(\text{cicloalquilo de } C_3-C_{10})$, y $-S(O)_2-O-(CH_2)_t(\text{heterocicloalquilo de 4-10 miembros})$, en donde t es un número entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido con alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxil.

'Tiol' se refiere al grupo $-SH$.

Un experto en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que la cantidad máxima de heteroátomos en un anillo heterocíclico químicamente factible, estable, si es

aromático o no aromático, se determina por el tamaño del anillo, el grado de instauración y la valencia del los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico puede tener uno a cuatro heteroátomos siempre que el anillo
5 heteroaromático sea químicamente posible y estable.

'Farmacéuticamente aceptable' significa aprobado o capaz de aprobarse por una agencia regulatoria de un gobierno estatal o Federal o la agencia correspondiente en los países que no sean Estados Unidos, o que se enumere en la Farmacopea
10 de los Estados Unidos u otra farmacopea reconocida para utilizar en animales, y más particularmente, en humanos.

'Sal farmacéuticamente aceptable' se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del
15 compuesto principal. En particular, las sales no son tóxicas pueden ser sales de adición de ácido orgánico o inorgánico y sales de adición de base. Específicamente, las sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,
20 ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formados con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanpropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido
25 maleico, ácido fumárico, tartárico, ácido cítrico, ácido

benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoílo) benzoico, ácido
cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido
etansulfónico, ácido 1,2-etan-disulfónico, ácido 2-
hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-
5 clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-
toluensulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-
metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido
glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido
trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril
10 sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido
hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido
mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón
ácido presente en el compuesto principal se reemplaza por un
ion metálico, por ejemplo, un ion metálico alcalino, un ion
15 alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o coordinados con una
base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina,
trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales
incluyen adicionalmente, solo a modo de ejemplo, sodio,
potasio, calcio, magnesio, amonio, un tetraalquilamonio, y
20 similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad
básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos,
tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato,
acetato, maleato, oxalato y similares. El término "catión
farmacéuticamente aceptable" se refiere a un contraión
25 catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Los cationes

se ejemplifican mediante los cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares.

'Vehículo farmacéuticamente aceptable' se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el cual un
5 compuesto de la invención se administra.

'Profármacos' se refiere a compuestos, que incluyen derivados de los compuestos de la invención, que poseen grupos escindibles y se vuelven mediante la solvólisis o bajo condiciones fisiológicas los compuestos de la invención que
10 son farmacéuticamente activos *in vivo*. Tales ejemplos incluyen, pero no se limitan a, derivados de éster colina éster y similares, ésteres N-alquilmorfolina y similares.

'Solvato' se refiere a las formas de los compuestos que están asociados con un solvente, usualmente mediante una
15 reacción de solvólisis. Esta asociación física incluye unión de hidrógeno. Los solventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención se pueden preparar por ejemplo en forma cristalina y pueden estar solvatados o hidratados. Los solventes
20 adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, y adicionalmente incluyen solvatos estequiométricos y solvatos no estequiométricos. En ciertos casos el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de solvente están incorporadas en el
25 entramado cristalino del sólido cristalino. 'Solvato' abarca

los solvatos aislables y en fase de solución. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

'Sujeto' incluye humanos. Los términos 'humano', 'paciente' y 'sujeto' se utilizan de modo intercambiable en
5 la presente.

'Cantidad terapéuticamente efectiva' significa la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto para el tratamiento de una enfermedad, es suficiente para efectuar el tratamiento para la
10 enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, la edad, peso, etc., del sujeto a tratarse.

'Prevenir' o 'prevención' se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir o desarrollar una
15 enfermedad o trastorno (es decir, que causa al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad para no desarrollarse en un sujeto que puede estar expuesto a un agente que causa una enfermedad, o predispuesto a la enfermedad en progreso del comienzo de la enfermedad).

20 El término 'profilaxis' se refiere a la 'prevención', y se refiere a una medida o procedimiento del proceso del cual es prevenir, a diferencia de tratar o curar una enfermedad. Los ejemplos no limitantes de las medidas profilácticas puede incluir la administración de vacunas; la
25 administración de heparina de bajo peso molecular para

pacientes hospitalarios en riesgo de trombosis debido a, por ejemplo, inmovilización; y la administración de un agente anti-malaria tal como cloroquina, en avance de una visita a una región geográfica donde la malaria es endémica o el
5 riesgo de contraer malaria es alto.

'Tratar' o 'tratamiento' de cualquier enfermedad o trastorno, en una modalidad, se refiere a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir., detener la enfermedad o reducir la manifestación, extensión o gravedad de al menos
10 uno de sus síntomas clínicos). En otra modalidad 'tratar' o 'tratamiento' se refiere a una mejora de al menos un parámetro físico, que no puede ser discernible por el sujeto. En incluso otra modalidad, 'tratar' o 'tratamiento' se refiere a un modulante de la enfermedad o trastorno, físicamente, (por
15 ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En una modalidad adicional, "tratar" o "tratamiento" se refiere a enlentecer el progreso de la enfermedad.

20 Tal como se utiliza en la presente el término 'compuesto(s) de la invención', y expresiones equivalentes, se refiere a abarcar los compuestos de la(s) Fórmula(s) como se describe en la presente, expresión que incluye las sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos de los compuestos,
25 y los solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables, por

ejemplo, hidratos, donde el contexto así lo permite. De modo similar, con referencia a los intermediarios, si o no están reivindicados, es decir abarca sus sales, solvatos donde el contexto así lo permite.

5 Cuando se refieren los intervalos en la presente, por ejemplo pero sin limitación, alquilo de C_1-C_8 , la citación de un intervalo se consideraría una representación de cada miembro del intervalo.

 Otros derivados de los compuestos de la invención
10 poseen actividad en sus formas ácidas y de derivados ácidos, pero en la sensitiva ácida ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular, o liberación retrasada en el organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los profármacos
15 incluyen derivados ácidos bien conocidos por profesionales en la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados mediante la reacción del ácido principal con un alcohol adecuado, o amidas preparadas mediante la reacción de compuesto de ácido principal con una amina sustituida o no
20 sustituida, o anhídridos ácidos, o anhídridos mixtos. Los ésteres aromáticos o alifáticos simples y anhídridos derivados de grupos ácidos laterales en los compuestos de la presente invención son profármacos particularmente útiles. En algunos casos es deseable preparar profármacos tipo éster
25 doble tales como ésteres (aciloxi)alquilo o

((alcoxicarbonilo)oxi)alquilésteres. Los profármacos particulares son el alquilo de C_1 a C_8 , arilo alquenilo C_2-C_8 , arilo de C_7-C_{12} sustituido, y ésteres arilalquilo de C_7-C_{12} de los compuestos de la invención.

5 Tal como se utiliza en la presente, el término 'variante isotópica' se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isotipos en uno o más de los átomos que constituyen el compuesto. Por ejemplo, una 'variante isotópica' de un compuesto que contiene uno o más
10 isótopos no radioactivos, tales como por ejemplo, deuterio (^2H o D), carbono-13 (^{13}C), nitrógeno-15 (^{15}N), o similares. Se entenderá que, en un compuesto donde se realiza la sustitución isotópica, los átomos siguientes, cuando se encuentran presentes, pueden variar, de modo que por ejemplo,
15 cualquier hidrógeno puede ser $^2H/D$, cualquier carbono puede ser ^{13}C , o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N , y que la presencia y ubicación de los átomos se puede determinar dentro del conocimiento de la técnica. Asimismo, la invención puede incluir la preparación de las variantes isotópicas con
20 radioisótopos, en el caso por ejemplo, donde los compuestos resultantes se pueden utilizar para estudios de distribución tisular de sustrato y/o fármaco. Los isótopos radioactivos de tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su
25 facilidad de incorporación y medios rápidos de detección.

Además, los compuestos se puede preparar que sean sustituidos con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , y serían útiles en los estudios de Positron Emission Topography (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

Todas las variantes isotópicas de los compuestos de la invención proporcionadas en la presente, radioactivas o no, se abarcan dentro del alcance de la invención.

También se entiende que los compuestos que poseen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o el arreglo de sus átomos en el espacio se denominan 'isómeros'. Los isómeros que difieren en el arreglo de sus átomos en el espacio se denominan 'estereoisómeros'.

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan 'diaestereómeros' y aquellos que no son imágenes superponibles especulares entre sí se denominan 'enantiómeros'. Cuando un compuesto posee un centro asimétrico, por ejemplo, se une a cuatro grupos diferentes, un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciamiento R- y S- de Cahn and Prelog, o por la manera en la cual la molécula rota el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como isómeros

(+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómeros individuales o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denominan 'mezcla racémica'.

5 'Tautómeros' se refiere a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular, y que puede variar en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de los electrones π y un
10 átomo (usualmente H). Por ejemplo, enoles y cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante el tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci- y nitro- de fenilnitrometano, que se forman asimismo mediante el tratamiento con ácido o base. Los
15 tautómeros, tal como sea apropiado, se encuentran abarcados dentro de los compuestos de la invención como se revela en la presente.

Las formas tautoméricas pueden ser relevantes al logro de la reactividad química optima y actividad biológica
20 de un compuesto de interés.

Un compuesto de la invención puede poseer uno o más centros asimétricos; el compuesto puede, por lo tanto, producirse como un estereoisómero individual (R)- o (S)- o como una mezcla de los mismos.

25 A menos que se indique lo contrario, la descripción

o la denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones pretenden incluir sus enantiómeros individuales y mezclas, racémicas o de otra manera. Los métodos para la determinación de estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

LOS COMPUESTOS

La presente invención se basa en el descubrimiento de que las funciones MAPKAPK5 en la vía que resulta en la expresión de MMP1, y que los inhibidores de la actividad MAPKAPK5, tales como los compuestos de la invención, son útiles para el tratamiento de las enfermedades que involucran la expresión de la actividad MMP anormalmente alta.

Los compuestos de la invención se pueden describir generalmente como [1.2.4]triazol[1,5-a]pirazinas e imidazo[1,2-a]pirazinas sustituidas en la posición 5 mediante un grupo arilo o heteroarilo, y uno en la posición 8 mediante un grupo heteroarilamino.

Los compuestos de la invención pueden mostrar menos toxicidad, buena absorción, buena vida media, buena solubilidad, baja afinidad de unión proteica, inferior interacción fármaco-fármaco, y buena estabilidad metabólica. En un aspecto particular, los compuestos de la invención exhiben mejoras inesperadas significantes en las propiedades farmacológicas, en particular eficacia mejorada y

cada R^{2a} se selecciona independiente de H, alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi de C_1-C_3 , ciano, y halo;

cada R^{2c} se selecciona de H y alquilo de C_1-C_6 ;

5 R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, o cicloalquilo de C_3-C_8 ; cada m_1 , m_2 y m_3 es independientemente 1 ó 2; y

R^3 se selecciona de alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido.

10

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^1 es H, Me, Et, i-Pr o CF_3 .

15

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^1 es H.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, L es un enlace simple, $-CO-$, o $-N(R^{2c})CO-$.

20

En una modalidad particular, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, L es un enlace simple.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^1 es Me, Et, o

25

n-Pr o i-Pr.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^1 es H.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, cada uno de W, W', Y, e Y' es independientemente CR^{2a} .

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, uno de W, W', Y, e Y' es N y el resto son independientemente CR^{2a} .

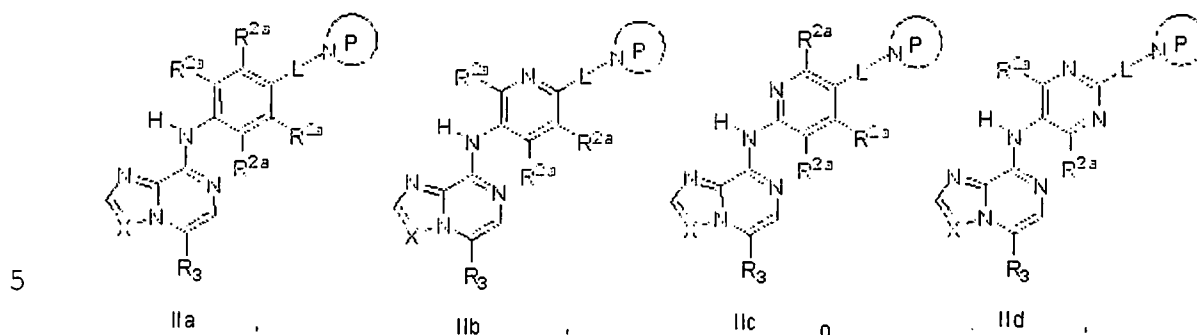
En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, dos de W, W', Y, e Y' es N y el resto son independientemente CR^{2a} .

En una modalidad particular, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, cada uno de W, W', Y, e Y' es independientemente CH.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, cada uno de W, W', e Y es independientemente CH; e Y' es N.

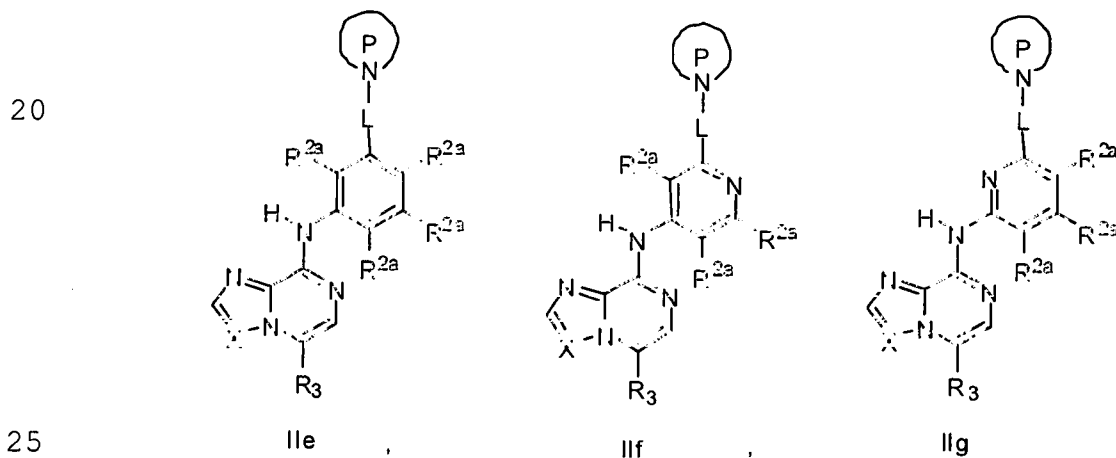
En una modalidad, con respecto al compuesto s de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, cada uno de W, y W' es independientemente CH; y cada uno de Y e Y' es N.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia, el compuesto es de acuerdo con la Fórmula IIa, IIb, IIc, o IID:



en donde X, L y el anillo P son tal como se definen para la Fórmula Ia; cada R^{2a} se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, ciano, y halo; y P^3 se selecciona independientemente de arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; y estereoisómeros, variantes isotópicas y tautómeros de los mismos.

15 En una modalidad adicional, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ib, el compuesto es de acuerdo con la Fórmula IIe, IIIf, o IIg:



en donde L y el anillo P son tal como se definen para la Fórmula Ib; cada uno de R^{2a} se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, ciano, y halo; y R^3 se selecciona independientemente de arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; y estereoisómeros, variantes isotópicas y tautómeros de los mismos.

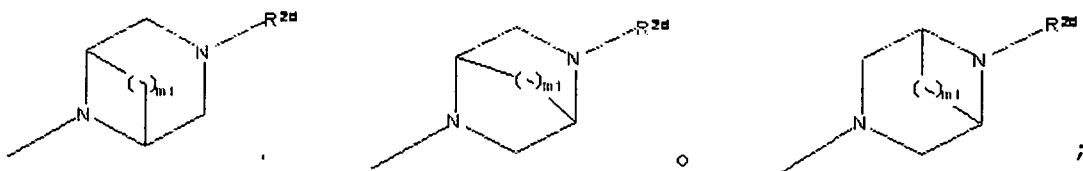
En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-IIg, cada uno de R^{2a} es H.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IIg, cada uno de R^{2a} se selecciona de Me, Et, Pr, iso-Pr, Cl, F, CN, OMe, y CF_3 .

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-IIg, L es un enlace simple.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-IIg, L es $-CO-$ o $-NHCO-$.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-IIg, el anillo P está sustituido o no sustituido:



5 y en donde R^{2d} y $m1$ son tal como se definen para la fórmula Ia o Ib.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg, R^{2a} es H, alquilo de C_1-C_6 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_6 no sustituido, cicloalquilo no sustituido, alcoxi de C_1-C_6 no sustituido, ciano, o halo.

10

En otra modalidad adicional, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg, un R^{2a} se selecciona de Me, Et, Pr, iso-Pr, Cl, F, CN, OMe, y CF_3 , y el resto son H.

15

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg, cada uno de W, W', Y, e Y', X, L, el anillo P, R^1 , R^{2a} , R^{2c} y R^{2d} se describen en cualquiera de los párrafos precedentes, y R^3 se selecciona de arilo sustituido o no sustituido.

20

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg, cada uno de W, W', Y, y Y', X, L, el anillo P, R^1 , R^{2a} , R^{2c} y R^{2d} se describen en cualquiera de los párrafos precedentes, y R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con halo, ciano, alcoxi

25

de C₁-C₆ no sustituido o amido opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₆ no sustituido.

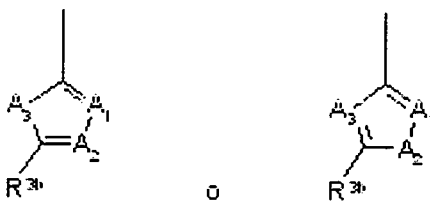
En una modalidad adicional, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg, cada uno de W, W', Y, e Y', X, L, el anillo P, R¹, R^{2a}, R^{2c} y R^{2d} se describen en cualquiera de los párrafos precedentes, y R³ es fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, ciano, OMe, OEt, On-Pr, Oi-Pr o amido opcionalmente sustituido con Me, Et, n-Pr, o i-Pr.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg, cada uno de W, W', Y, e Y', X, L, el anillo P, R¹, R^{2a}, R^{2c} y R^{2d} se describen en cualquiera de los párrafos precedentes, y R³ se selecciona de heteroarilo sustituido o no sustituido.

En una modalidad adicional, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg, cada uno de W, W', Y, e Y', X, L, el anillo P, R¹, R^{2a}, R^{2c} y R^{2d} se describen en cualquiera de los párrafos precedentes, y R³ se selecciona de fenilo, piridilo, indolilo, isoindolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, y tiazolilo, cada uno de los cuales puede no estar sustituido o estar sustituido con hidroxilo, ciano, halo, o amido opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₆ no sustituido.

En otra modalidad adicional, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg, cada uno de W, W', Y, e Y', X, L, el anillo P, R¹, R^{2a}, R^{2c} y R^{2d} se describen en cualquiera de los párrafos precedentes, y R³ se selecciona de fenilo, piridilo, indolilo, isoindolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, y tiazolilo, cada uno de los cuales pueda no estar sustituido o sustituido con hidroxilo, ciano, F, Cl, Br, o amido opcionalmente sustituido con Me, Et, n-Pr, i-Pr.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg, cada uno de W, W', Y, y Y', X, L, el anillo P, R¹, R^{2a}, R^{2c} y R^{2d} se describen en cualquiera de los párrafos precedentes, y R³ es

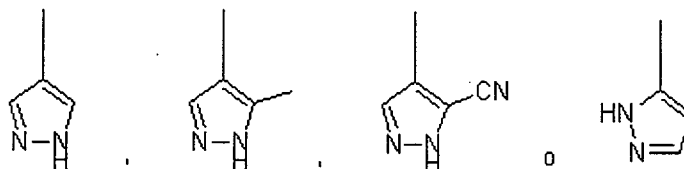


y cada uno de A¹, A² y A³ se selecciona independientemente de S, O, N, NR^{3a}, y CR^{3a}; cada uno de R^{3a} es independientemente H o alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido; y R^{3b} es CONH₂, CONHMe, o CN.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg,

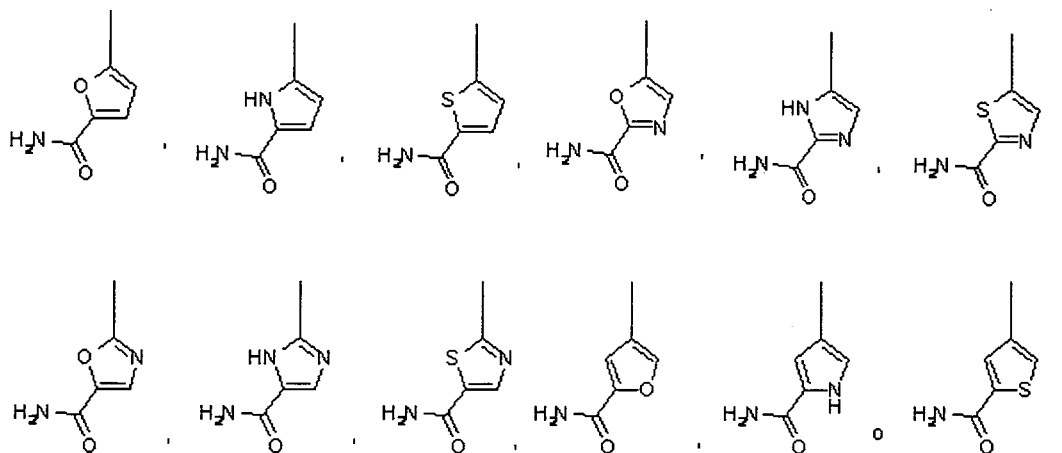
cada uno de W, W', Y, e Y', X, L, el anillo P, R¹, R^{2a}, R^{2c} y R^{2d} se describen en cualquiera de los párrafos precedentes, y R³ es

5



En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg, cada uno de W, W', Y, e Y', X, L, el anillo P, R¹, R^{2a}, R^{2c} y R^{2d} se describen en cualquiera de los párrafos precedentes, y R³ es

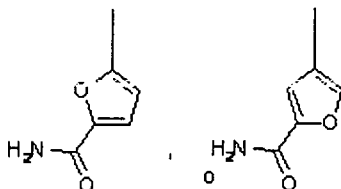
15



20

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg, cada uno de W, W', Y, e Y', X, L, el anillo P, R¹, R^{2a}, R^{2c} y R^{2d} se describen en cualquiera de los párrafos precedentes, y R³ se selecciona de

25

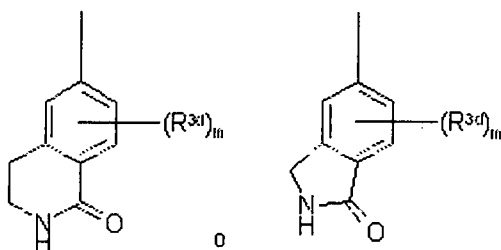


En una modalidad, con respecto a un compuesto de la
 5 invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg,
 cada uno de W, W', Y, e Y', X, L, el anillo P, R¹, R^{2a}, R^{2c} y
 R^{2d} se describen en cualquiera de los párrafos precedentes, y
 R³ es



en donde el subíndice m se selecciona de 0, 1, 2,
 3, y 4 y cada R^{3d} es independientemente alquilo de C₁-C₆
 15 sustituido o no sustituido o halo.

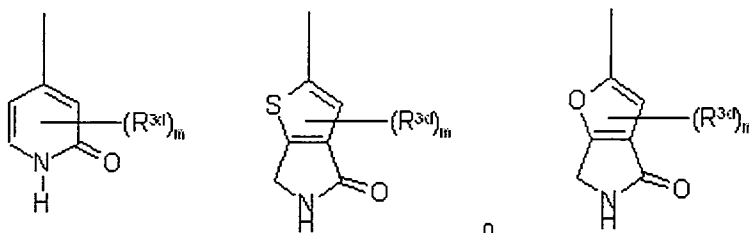
En una modalidad, con respecto a un compuesto de la
 invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg,
 cada uno de W, W', Y, e Y', X, L, el anillo P, R¹, R^{2a}, R^{2c} y
 R^{2d} se describen en cualquiera de los párrafos precedentes, y
 20 R³ es



en donde el subíndice m se selecciona de 0, 1, 2, 3, y 4 y cada R^{3d} es independientemente alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido o halo.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg, cada uno de W , W' , Y , e Y' , X , L , el anillo P , R^1 , R^{2a} , R^{2c} y R^{2d} se describen en cualquiera de los párrafos precedentes, y R^3 es

10



en donde el subíndice m se selecciona de 0, 1, 2, ó 3 y cada R^{3d} es independientemente alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido o halo.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-IIg, cada uno de W , W' , Y , e Y' , X , L , el anillo P , R^1 , R^{2a} , R^{2c} , R^{2d} y R^3 es tal como se describe en cualquiera de los párrafos precedentes; m es 1 ó 2; y cada R^{3d} es Me, Cl o F.

En ciertas modalidades, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg, cada uno de W , W' , Y , e Y' , X , L , el anillo P , R^1 , R^{2a} , R^{2c} , R^{2d} y R^3 son tal como se describen en cualquiera de los

párrafos precedentes y R^{3a} es alquilo de C_1-C_6 . En otra modalidad, R^{3a} es alquilo de C_1-C_4 .

En ciertas modalidades, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-IIg, cada uno de W, W', Y, e Y', X, L, el anillo P, R^1 , R^{2a} , R^{2c} , R^{2d} y R^3 son tal como se describen en cualquiera de los párrafos precedentes y R^{3d} es alquilo de C_1-C_6 . En otra modalidad, R^{3d} es alquilo de C_1-C_4 .

En una modalidad, un grupo alquilo de C_1-C_6 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos (tales como 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 grupo sustituyente) independientemente seleccionado de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, $-NR^{10}SO_2R^9$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-OC(O)R^9$, $-NP^{10}C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-$
15 $(CR^{10}R^{11})_mOR^{10}$ y en donde m es un entero de 1 a 5.

En una modalidad, cada R^9 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_8 , $-(CH_2)_t$ (arilo de C_5-C_{10}), $-(CH_2)_t$ (heteroarilo de C_5-C_{10}), $-(CH_2)_t$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}), y $-(CH_2)_t$ (heterocicloalquilo de C_5-C_{10}) en donde t es
20 un entero de 0 a 4.

En una modalidad, cada R^9 es tal como se describió anteriormente y el grupo alquilo de C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido por halo y opcionalmente contiene 1 ó 2 hetero fracciones seleccionadas de O, S y $-N(R^{12})-$ con la
25 condición de que dos átomos O, dos átomos S, o un átomo O y

átomo S no se unen directamente entre sí.

En una modalidad, cada R^9 es tal como se describió anteriormente y cualquiera de los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden
 5 sustituirse mediante alquilo C_1-C_4 , halo, alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-4 , hidroxialquilo C_1-C_4 o haloalcoxi de C_1-C_4 o hidroxí.

En una modalidad, cada R^9 es tal como se describió anteriormente y cada uno de R^{10} y R^{11} representa
 10 independientemente H o alquilo de C_1-C_6 .

En una modalidad, cada R^9 es tal como se describió anteriormente y cada uno de R^{12} y R^{13} representan independientemente H o alquilo de C_1-C_4 .

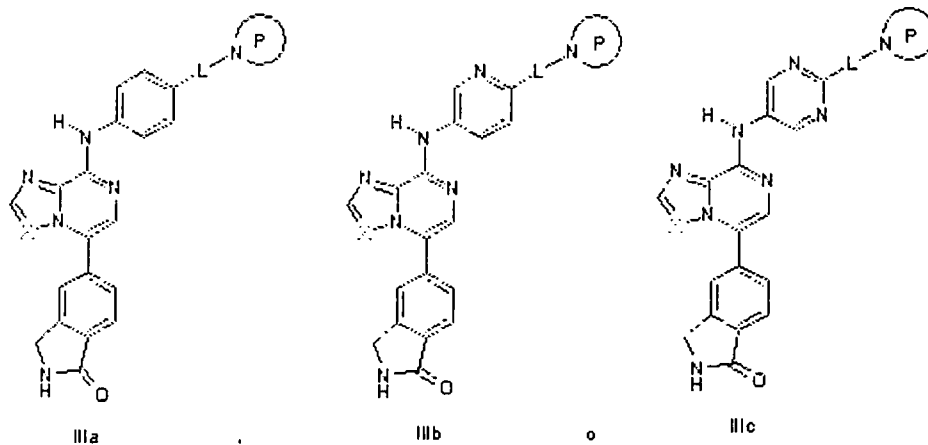
En una modalidad, cada uno de R^{10} y R^{11} representan
 15 independientemente H o alquilo de C_1-C_6 .

En una modalidad, cada R^9 es distinto de H.

En ciertas modalidades, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIg, R^{2a} es alcoxi de C_1-C_6 ; y el grupo alcoxi es
 20 $-OR^9$; y R^9 es tal como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores; siempre que R^9 sea distinto de H.

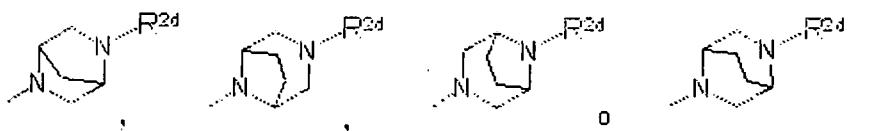
En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia, el compuesto es de acuerdo con la Fórmula IIIa, IIIb, o IIIc:

5



y X es CH o N; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es

10

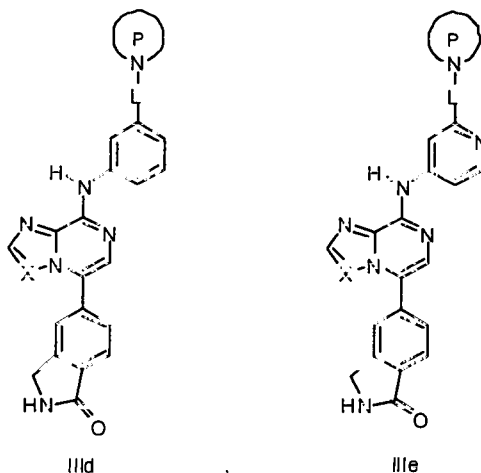


y R^{2d} es H, C_3-C_8 cicloalquilo, o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, o C_3-C_8 cicloalquilo.

15

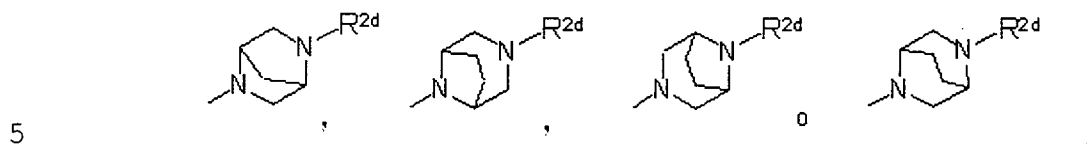
En una modalidad adicional, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ib, el compuesto es de acuerdo con la Fórmula IIId, o IIIE:

20



25

y X es CH o N; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es

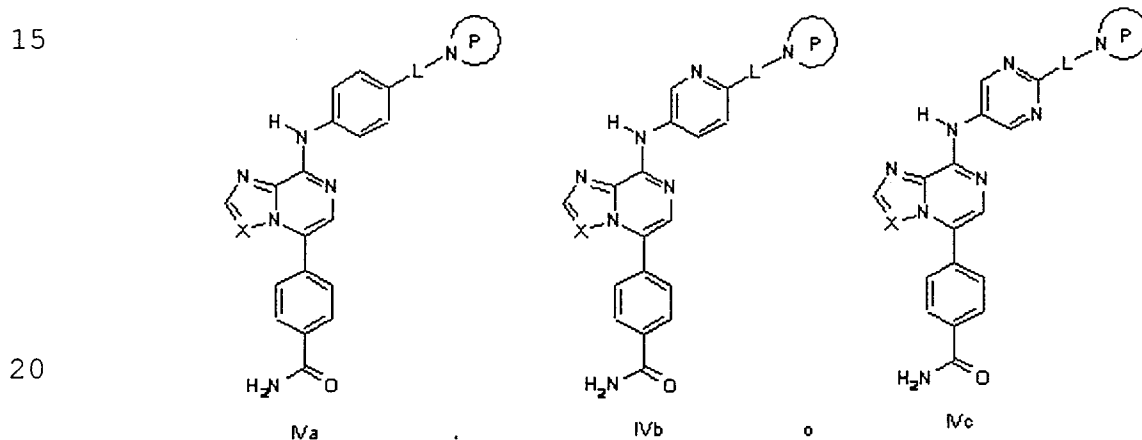


y R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, o C_3-C_8 cicloalquilo.

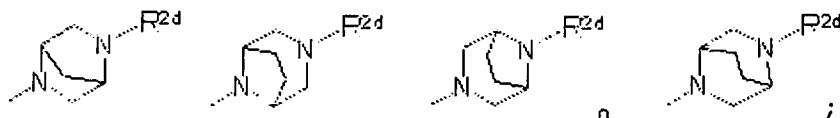
En una modalidad particular, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las

10 Fórmulas IIIa-IIIe, L es un enlace simple.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia, el compuesto es de acuerdo con la Fórmula IVa, IVb, o IVc:



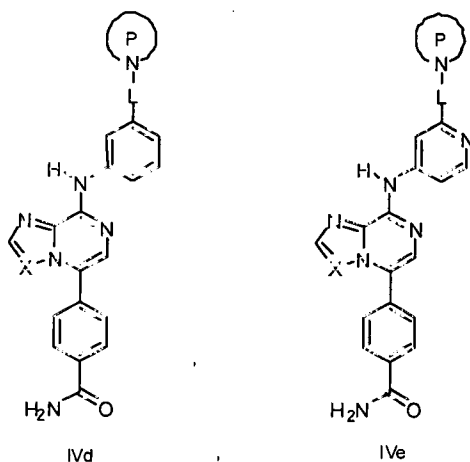
y X es CH o N; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es



y R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, o C_3-C_8 cicloalquilo.

5 En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ib, el compuesto es de acuerdo con la Fórmula IVd, o IVe:

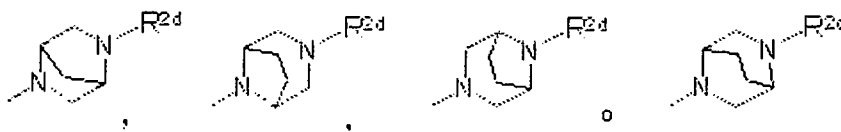
10



15

y X es de conformidad con la reivindicación 1; L es un enlace simple, $-CO-$, o $-NHCO-$; el anillo P es

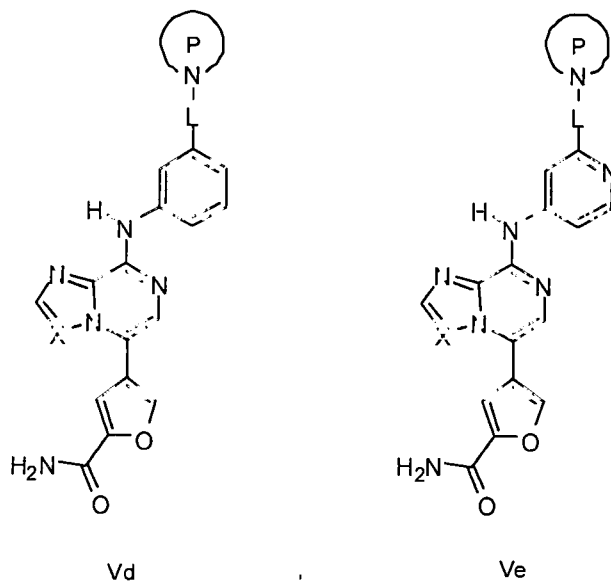
20



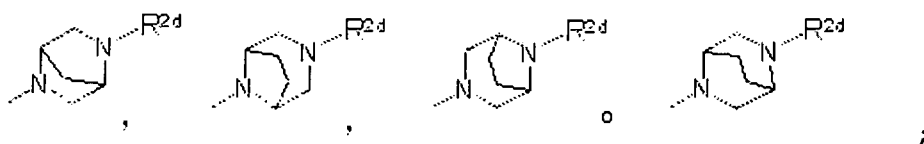
y R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, o C_3-C_8 cicloalquilo.

En una modalidad particular, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula IVa-IVe,
25 L es un enlace simple.

5



10 y X es CH o N; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es

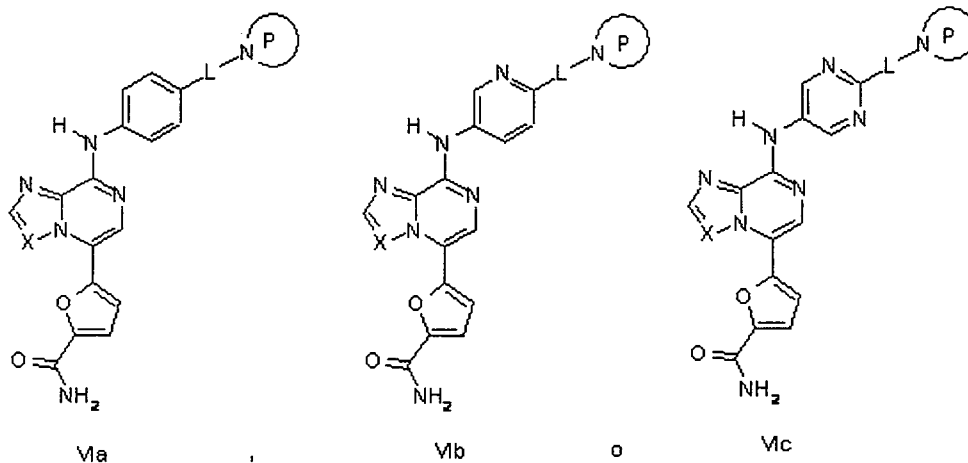


15 y R^{2d} es R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, o cicloalquilo de C_3-C_8 .

En una modalidad particular, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Va-Ve, L es un enlace simple.

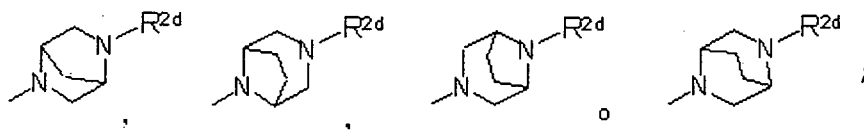
En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia, el compuesto es de acuerdo con la Fórmula VIa, VIb, o VIc:

5



y X es CH o N; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es

10

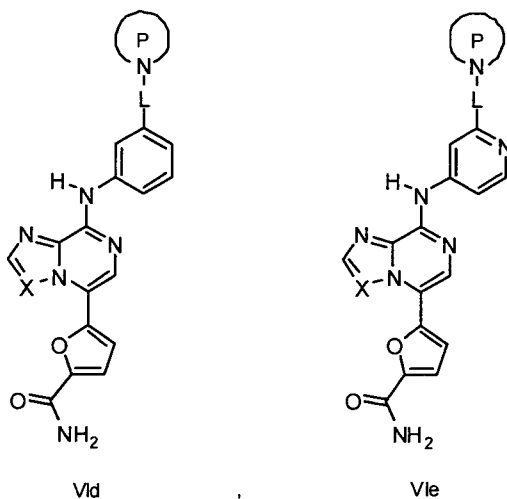


y R^{2d} es R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, o cicloalquilo de C_3-C_8 .

15

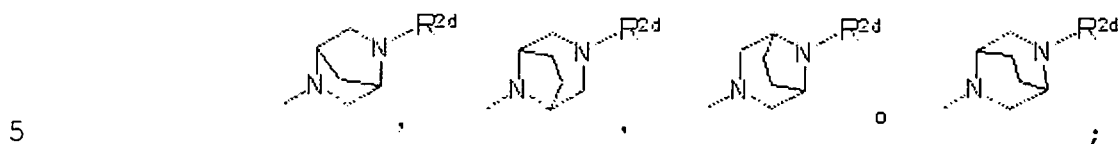
En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ib, el compuesto es de acuerdo con la Fórmula VId, o VIe:

20



25

y X es CH o N; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es



y R^{2d} es R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, o cicloalquilo de C_3-C_8 .

En una modalidad particular, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas VIa-VIe, L es un enlace simple.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-VIe, L es un enlace simple.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-VIe, L es -CO-.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-VIe, L es -NHCO-.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-VIe, R^{2d} es H, Me, Et, i-Pr, t-Bu, ciclopropilmetilo o CH_2CF_3 .

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-VIe, R^{2d}

es H, Me, i-Pr, t-Bu, CH_2CONH_2 , ciclopropilmetilo, o CH_2CF_3 .

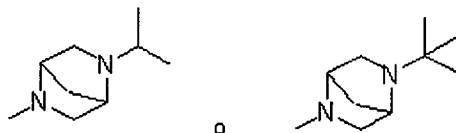
En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-VIe, R^{2d} es H.

5 En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-VIe, R^{2d} es i-Pr.

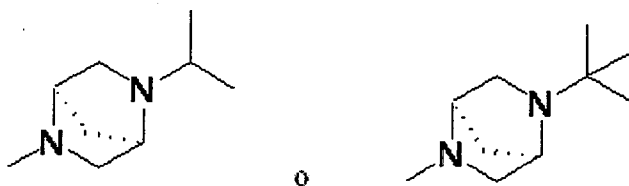
En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-VIe,
10 R^{2d} es t-Bu.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-VIe, R^{2d} es ciclopropilmetilo.

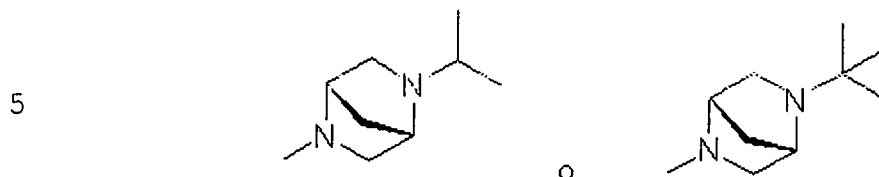
En una modalidad, con respecto a un compuesto de la
15 invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-VIe, el anillo P es



20 En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-VIe, el anillo P es



En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-VIe, el anillo P es



En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-VIe, X es CH.

10 En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia-VIe, X es N.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia, el
15 compuesto se selecciona de los compuestos enumerados en la Tabla 1.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Ia, el
compuesto se selecciona de:

20 5-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)isoindolin-1-ona;

4-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-

25 [1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)furan-2-carboxamida;

4-(8-(4-((1S,4R)-5-ter-butil-2,5-
diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-
[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)furan-2-carboxamida;

4-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-
5 diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)imidazo[1,2-
a]pirazin-5-il)furan-2-carboxamida;

Amida del ácido 5-{8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-
diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil-amino)-
[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-1H-pirazol-3-carboxílico;

10 Amida del ácido 4-{8-(4-((1S,4S)-5-ter-butil-2,5-
diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-fenil-amino)imidazo[1,2-
a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxílico;

Amida del ácido 4-{8-(6-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-
diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-ilamino)-
15 [1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxílico;

4-{8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-
diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil-amino)imidazo[1,2-
a]pirazin-5-il}-1H-piridin-2-ona;

Amida del ácido 4-{8-(4-(5-isopropil-2,5-
20 diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)fenilamino)[1,2,4]-triazol[1,5-
a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxílico;

Amida del ácido 4-{8-(4-(5-isopropil-2,5-
diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)fenilamino)-imidazo[1,2-
a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxílico;

25 Amida del ácido 4-{8-(4-(3-isopropil-3,8-

diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il) fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)-furan-2-carboxílico;

Amida del ácido 4-{8-(4-(8-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il) fenilamino) [1,2,4]-triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-furan-2-carboxílico;

Amida del ácido 4-{8-(4-(3-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il) fenilamino) [1,2,4]-triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-furan-2-carboxílico;

Amida del ácido 4-{8-(4-(8-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il) fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)-furan-2-carboxílico;

Amida del ácido 5-{8-(6-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxílico;

5-{8-(4-((1S,4S)-5-ter-butil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il) fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

Amida del ácido 5-{8-(4-((1S,4S)-5-ter-butil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il) fenil-amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxílico;

y

5-{8-(6-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

y estereoisómeros, variantes isotópicas y tautómeros de los mismos.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ib, el compuesto se
5 selecciona de:

4-(8-(3-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)furan-2-carboxamida;

4-(8-(3-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)furan-2-carboxamida;

5-(8-(3-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)isoindolin-1-ona;

15 y estereoisómeros, variantes isotópicas y tautómeros de los mismos.

En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente se encuentra presente como la base libre.

20 En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente es una sal farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la
25 presente es un solvato del compuesto de la invención.

En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente es un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

5 Mientras que generalmente se han enumerado a los grupos especificados para cada modalidad anteriormente por separado, un compuesto de la invención incluye uno en el cual varios o cada modalidad en la fórmula anterior, así como también otras fórmulas presentadas en la presente, se
10 selecciona de uno o más de miembros particulares o grupos designados respectivamente, para cada variable. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de las realizaciones dentro de su alcance.

En ciertos aspectos, la presente invención
15 proporciona profármacos y derivados de los compuestos de la invención de acuerdo con las fórmulas anteriores. Los profármacos son derivados de los compuestos de la invención, que poseen grupos metabólicamente escindibles y se convierten
) mediante solvólisis o bajo condiciones fisiológicas en los
20 compuestos de la invención, que son farmacéuticamente activos, *in vivo*. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto pero se convierte *in vivo* a un compuesto activo de la invención. "Profármacos farmacéuticamente aceptables" tal como se utiliza en la
25 presente se refiere a aquellos profármacos de los compuestos

útiles en la presente invención, los cuales se encuentran, dentro del alcance del sano juicio médico, conveniente para el uso en contacto con los tejidos de pacientes con toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica conmensurada con un cociente razonable de la ventaja/riesgo, y eficaz para su uso previsto de los compuestos de la invención. El término "profármaco" significa un compuesto que se transforma *in vivo* para proporcionar un compuesto efectivo útil en la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos. La transformación puede ocurrir por diversos mecanismos, tales como a través de hidrólisis en sangre. Los compuestos que portan grupos metabólicamente escindibles tienen la ventaja que pueden exhibir biodisponibilidad mejorada como resultado de la solubilidad incrementada y/o tasa de absorción conferida sobre el compuesto principal en virtud de la presencia del grupo metabólicamente escindible, así, tales compuestos actúan como profármacos. Una discusión completa se proporciona en Design of Prodrugs, H. Bundgard, ed., Elsevier (1985); Methods in Enzymology; K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, 309-396 (1985); A Textbook of Drug Design y Development, Krogsgaard-Larsen y H. Bundgard, ed., Capítulo 5; "Design y Applications of Prodrugs" 113-191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgard, 8, 1-38, (1992); J. Pharm. Sci., 77,285 (1988); Chem. Pharm. Bull., N. Nakeya et al, 32, 692 (1984); Pro-

drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi y V. Stella, 14
A.C.S. Symposium Series, y Bioreversible Carriers in Drug
Design, E.B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association
y Pergamon Press, 1987, los cuales se incorporan en la
5 presente como referencia. Los ejemplos incluyen, pero no se
limitan a, derivados de éster colina y similares, ésteres de
N-alquilmorfolina y similares.

Otros derivados de los compuestos de la invención
poseen actividad en sus formas de derivado ácido y de ácido,
10 pero la forma sensible ácida ofrece a menudo ventajas de la
solubilidad, compatibilidad tisular, o liberación retrasada
en el organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design of
Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los
profármacos incluyen derivados ácidos bien conocidos por los
15 médicos de la técnica, tales como, por ejemplo, los ésteres
preparados mediante la reacción del ácido principal con un
alcohol adecuado, o amidas preparadas por la reacción del
compuesto ácido principal con una amina sustituido o no
sustituida, o anhídridos ácidos, o anhídridos mixtos. Los
20 ésteres aromáticos o alifáticos simples, amidas y anhídridos
derivados de los grupos ácidos laterales en los compuestos de
la presente invención son profármacos preferidos. En algunos
casos es deseable preparar los profármacos tipo éster doble
tales como ésteres de (aciloxi)alquilo o
25 ((alcoxycarbonilo)oxi)alquilésteres. Los preferidos son el

alquilo de C₁ a C₈, alquenilo C₂-C₈, arilo, arilo de C₇-C₁₂ sustituido, y ésteres arilalquilo de C₇-C₁₂ de los compuestos de la invención.

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

5 Cuando se emplea como productos farmacéuticos, un compuesto de la invención se administra típicamente bajo la forma de composición farmacéutica. Tales composiciones se pueden preparar de una forma bien conocidas en la técnica farmacéutica y comprende por lo menos un compuesto activo.

10 Generalmente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad farmacéuticamente efectiva. La cantidad del compuesto realmente administrado se determinará típicamente por un médico, teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se
15 tratará, la ruta elegida de administración, el compuesto real - administrado, la edad, peso, respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

 Las composiciones farmacéuticas de la presente
20 invención se pueden administrar mediante una variedad de rutas incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Dependiendo de la ruta prevista de administración, los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente como cualquier
25 composición oral o inyectable o como ungüentos, como lociones

o como parches todos para la administración transdérmica.

Las composiciones para la administración oral pueden tomar la forma de soluciones líquidas en masa o suspensiones, o polvos en masa. Más comúnmente, sin embargo, 5 las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar la dosificación exacta. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas convenientes como dosificaciones unitarias para los sujetos humanos y otros mamíferos, cada 10 unidad que contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitarias típicas incluyen las ampollas o jeringas llenadas previamente, pre-medidas de las 15 composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de las composiciones sólidas. En las composiciones, el compuesto de ácido furansulfónico es generalmente un componente menor (de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50% en peso o preferentemente de 20 aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40% en peso) con el resto que es varios vehículos o portadores y el procesamiento ayuda de manera útil para la formación de la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas convenientes para la 25 administración oral pueden incluir un vehículo no acuoso o

acuoso conveniente con buffers, agentes de suspensión y distribución, colorantes, saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, una agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un endulzante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato del metilo, o saborizante de naranja.

Las composiciones inyectables se basan típicamente sobre una solución salina estéril inyectable o solución salina amortiguada con fosfato u otros portadores inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo en las composiciones es típicamente un componente menor, a menudo siendo de aproximadamente 0.05 hasta 10% en peso con el resto que es el portador inyectable y similares.

Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como crema o ungüento tópico que contiene el o los ingredientes activos, generalmente en una cantidad que se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 20% en peso, preferentemente de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20% en peso,

preferentemente de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10% en peso, y más preferentemente de aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 15% en peso. Cuando están formulados como ungüento, los ingredientes activos serán combinados con típicamente una base de ungüento miscible en agua o parafínica. Alternativamente, los ingredientes activos pueden estar formulados en una crema con, por ejemplo un base cremosa aceite en agua. Tales formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica e incluyen generalmente ingredientes adicionales para aumentar la penetración dérmica de la estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todas las formulaciones transdérmicas conocidas y los ingredientes se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención se pueden también administrar mediante un dispositivo transdérmico. Por consiguiente, la administración transdérmica puede ser realizada utilizando un parche cualquiera del tipo de membrana porosa o depósito, o de una variedad de matriz sólida.

Los componentes descritos anteriormente para las composiciones administrables inyectables o tópicas, o administrables por vía oral son simplemente representativos. Otros materiales así como las técnicas de procesamiento y similares se disponen en la parte 8 de Remington's

Pharmaceutical Sciences, 17^a. edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora en la presente como referencia.

Un compuesto de la invención se puede también
5 administrar en las formas de liberación sostenida o de sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. Una descripción de los materiales de liberación sostenida representativos se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences.

10 Los ejemplos de formulación siguientes ilustran las composiciones farmacéuticas representativas que se pueden preparar de acuerdo con la presente invención. La presente invención, sin embargo, no se limita a las composiciones farmacéuticas siguientes.

15 **Formulación 1 - Comprimidos**

Un compuesto de la invención se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación aproximada de 1:2 en peso. Una menor cantidad de estearato de magnesio se agrega como un lubricante. La mezcla
20 se forma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg del compuesto amida activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2 - Cápsulas

Un compuesto de la invención se puede mezclar como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación
25 aproximada de 1:1 en peso. La mezcla se llena en cápsulas de

250 mg (125 mg del compuesto amida activo por cápsula).

Formulación 3 - Líquido

Un compuesto de la invención (125 mg), se puede mezclar con sacarosa (1,75 g) y goma xantana (4 mg) y la
5 mezcla resultante se puede mezclar, pasar a través de un tamiz de malla No. 10 U.S., y luego mezclar con una solución previamente realizada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (11:89, 50 mg) en agua. El
10 saborizante benzoato de sodio (10 mg), y el colorante se diluyen con agua y se agregan con agitación. Luego se puede agregar suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 4 - Comprimidos

Un compuesto de la invención se puede mezclar como
15 un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación aproximada de 1:2 en peso. Una menor cantidad de estearato de magnesio se agrega como un lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg del compuesto amida activo) en una prensa de comprimidos.

Formulación 5 - Inyección

20 Un compuesto de la invención se puede disolver o suspender en un medio acuoso inyectable salino estéril amortiguado en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Formulación 6 - Tópica

25 Se pueden fundir alcohol de estearilo (250 g) y un

petrolato blanco (250 g) en aproximadamente 75°C y luego se puede agregar una mezcla de un compuesto de la invención (50 g) metilparabeno (0.25 g), propilparabeno (0.15 g), lauril sulfato de sodio (10 g), y propilenglicol (120 g) disuelta en
5 agua (aproximadamente 370 g) y la mezcla resultante se agita hasta que se congela.

METODOS DE TRATAMIENTO

Un compuesto de la invención se puede utilizar como un agente terapéutico para el tratamiento de las afecciones
10 en mamíferos que se encuentran casualmente relacionados o son atribuibles a la actividad aberrante de MMP1 y / o MAPKAPK5. En consecuencia, los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos se utilizan como productos terapéuticos para la prevención o tratamiento de
15 enfermedades inflamatorias en mamíferos incluyendo seres humanos. Por lo tanto, y como se indicó anteriormente, la presente invención incluye dentro de su alcance, y se extiende a, los métodos enunciados de tratamiento, así como también a los compuestos para utilizar en los métodos, y para
20 la preparación de medicamentos útiles para los tratamientos.

En un aspecto de método de tratamiento, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un mamífero susceptible o que padece una afección asociada con la degradación de la matriz extracelular (ECM), en particular
25 artritis, y más particularmente, artritis reumatoide el

método comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos de la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con lo recién descrito.

En otro aspecto del método de tratamiento, la
5 invención proporciona un método para el tratamiento de un
mamífero susceptible o que padece una afección asociada con
una expresión celular anormal de MMP1, que comprende la
administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de
un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica
10 de los mismos.

En otro aspecto del método de tratamiento, la
presente invención proporciona un método de tratamiento o
profilaxis de una afección caracterizada por la actividad
anormal de la matriz metaloproteinasa, que comprende la
15 administración de una cantidad que inhibe la matriz
metaloproteinasa terapéuticamente efectiva de uno o más de
los compuestos de la invención, o una composición
farmacéutica de los mismos.

En incluso otro aspecto de método de tratamiento,
20 esta invención proporciona métodos para el tratamiento de un
mamífero susceptible o que padece enfermedades y trastornos
que están mediados o resultan de la inflamación tales como,
por ejemplo artritis reumatoide y osteoartritis, infarto de
miocardio, varios trastornos y enfermedades autoinmunitarias,
25 uveítis y aterosclerosis; comezón/prurito tales como, por

ejemplo psoriasis; y trastornos renales el método comprende la administración de una cantidad efectiva que previene una afección o que trata una afección de uno o más de los compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas
5 recientemente descritas.

Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una afección prevenida, mejorada o eliminada mediante la administración de un
10 inhibidos de Proteína Cinasa 5 Activada por Proteína Cinasa Activada por Mitógeno, o una afección caracterizada por la actividad colagenasa anormal, o una afección asociada con la degradación de ECM o una afección seleccionada de enfermedades que involucran inflamación, más preferentemente
15 para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Como un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención para utilizar como un producto farmacéutico especialmente en el tratamiento o la prevención de las afecciones y enfermedades anteriormente
20 mencionadas. También se proporciona en la presente el uso de los compuestos presentes en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una de las enfermedades y afecciones anteriormente mencionadas.

En un aspecto adicional de la presente invención se
25 proporciona un compuesto de la invención para utilizar en la

prevención o el tratamiento de afecciones en mamíferos que se relacionan o atribuyen casualmente a la actividad aberrante de MMP1 y/o MAPKAPK5. En particular, la presente invención proporciona un compuesto de la invención y/o composiciones farmacéuticas de los mismos para utilizar en el tratamiento o la prevención de las enfermedades inflamatorias en mamíferos incluyendo los seres humanos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para utilizar en la prevención o el tratamiento de una afección asociada con la degradación de la matriz extra celular (ECM), en particular artritis, y más particularmente, artritis reumatoide.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para utilizar en la prevención o el tratamiento de una afección asociada con una expresión celular anormal de MMP1.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para utilizar en la prevención o el tratamiento de una afección caracterizada por la actividad anormal de la matriz metaloproteinasas.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para utilizar en la prevención o el tratamiento de enfermedades y trastornos que se encuentran mediados o que resultan de la inflamación tales como, por ejemplo artritis reumatoide y osteoartritis,

infarto de miocardio, varias enfermedades y trastornos autoinmunitarios, uveítis y aterosclerosis; picazón/prurito tales como, por ejemplo psoriasis; y trastornos renales.

Un régimen preferido del presente método comprende
5 la administración a un sujeto que padece una enfermedad caracterizada por la degradación de la matriz extracelular, con una cantidad que inhibe la matriz metaloproteinasa efectiva de un compuesto de la invención durante un período de tiempo suficiente para reducir los niveles anormales de la
10 degradación de la matriz extracelular en el paciente, y preferentemente termina, el proceso auto-perpetúa responsable de la degradación. Una modalidad especial del método comprende la administración de una cantidad que inhibe la matriz metaloproteinasa efectiva de un compuesto de la
15 presente invención a un sujeto que padece o es susceptible del desarrollo de artritis reumatoide, durante un período de tiempo suficiente para reducir o prevenir, respectivamente, la degradación de colágeno y hueso en las articulaciones de el paciente, y preferentemente concluye, el proceso auto-
20 perpetua responsable de la degradación.

Los compuestos de la invención pueden mostrar menos toxicidad, buena absorción, buena vida media, buena solubilidad, menor afinidad de unión proteica, menor interacción fármaco-fármaco, y buena estabilidad metabólica.
25 En un aspecto particular, los compuestos de la presente

invención exhiben mejoras significantes inesperadas en las propiedades farmacológicas, en particular eficacia mejorada y tolerabilidad mejorada. Cuando los compuestos exhiben una o más de estas mejoras, puede tener un efecto sobre su uso en las afecciones descritas en la presente. Por ejemplo, cuando los compuestos exhiben una eficacia mejorada se esperaría que los compuestos se puedan administrar a dosis inferiores, por lo tanto reduciendo la aparición de cualquier efecto colateral indeseado. De modo similar, cuando los compuestos exhiben tolerabilidad incrementada, esto puede permitir que los compuestos se puedan dosificar en una concentración superior sin provocar efectos colaterales indeseados. Las alteraciones en la eficacia o tolerabilidad pueden esperarse que resulten en una ventana terapéutica mejorada para los compuestos de la invención. De modo similar, las mejoras en otras propiedades enumeradas anteriormente conferirán también ventajas en los usos potenciales de los compuestos.

Intervalo de los niveles de dosis de inyección desde aproximadamente 0.1 mg/kg/hora hasta al menos 10 mg/kg/hora, todos desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 120 horas y especialmente 24 hasta 96 horas. Un bolo precargado de aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg o más también se puede administrar para lograr niveles de estado estables adecuados. La dosis máxima total no se espera que exceda aproximadamente 2 g/día

para un paciente humano de 40 a 80 kg.

Para la prevención y/o tratamiento de afecciones de larga duración, tales como afecciones inflamatorias y autoinmunitarias, el régimen de tratamiento se extiende
5 usualmente en muchos meses o años, en consecuencia la dosificación oral se prefiere para la conveniencia y tolerancia del paciente. Con la dosificación oral, uno a cinco y especialmente dos a cuatro y típicamente tres dosis orales por día son regímenes representativos. Utilizando
10 estos patrones de dosificación, cada dosis proporciona desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 20 mg/kg del compuesto de la invención, con dosis preferidas que proporcionan cada una desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10 mg/kg y en especial aproximadamente 1
15 hasta aproximadamente 5 mg/kg.

Las dosis transdérmicas se seleccionan generalmente para proporcionar niveles sanguíneos similares o inferiores que los alcanzados utilizando dosis de inyección.

Cuando se utiliza para prevenir el comienzo de una
20 afección inflamatoria, los compuestos de la presente invención se administrarán a un paciente en riesgo de desarrollar la afección, típicamente bajo el asesoramiento y la supervisión de un especialista, en los niveles de dosificación descritos anteriormente. Los pacientes en riesgo
25 de desarrollar una afección particular incluyen generalmente

aquellos que posean una historia familiar de la afección, o aquellos que han sido identificados por una prueba genética o rastreo que son particularmente susceptibles a desarrollar la afección.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el agente activo solo o se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, que incluyen otros compuestos que demuestran la misma o similar actividad terapéutica, y que se determina que son
10 seguros y eficaces para la administración combinada. En una modalidad específica, la co-administración de dos (o más) agentes permite utilizar dosis significativamente inferiores de cada uno, reduciendo de este modo los efectos secundarios observados.

15 En una modalidad, un compuesto de la invención se co-administra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad que involucra inflamación, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a, agentes inmuno-reguladores por ejemplo
20 azatioprina, corticoesteroides, ciclofosfamida, ciclosporina A, FK506, Micofenolato Mofetilo, OKT-3 y ATG.

 En una modalidad, un compuesto de la invención se co-administra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de la artritis reumatoide; los agentes
25 particulares incluyen, pero no se limitan a analgésicos,

fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDS), esteroides, DMARDS sintéticos (por ejemplo, pero sin limitación metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, auranofina, aurotiomalato de sodio, penicilamina, cloroquina, hidroxicloroquina, azatioprina, y ciclosporina), y DMARDS biológico (por ejemplo, pero sin limitación Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Rituximab, y Abatacept).

Mediante la co-administración se incluye cualquier medio de administración de dos o más agentes terapéuticos a paciente como parte del mismo régimen de tratamiento, como será aparente por una persona experta. Mientras que los dos o más agentes se pueden administrar de modo simultáneo en una formulación simple esto no es esencial. Los agentes se pueden administrar en diferentes formulaciones y en diferentes momentos.

PROCEDIMIENTOS DE SINTESIS GENERALES

Los compuestos de triazolopirazina e imidazopirazina de la invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes procedimientos y métodos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares, de reactivos, solventes, presiones, etc.) también se pueden utilizar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las

condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o solventes utilizados, pero las condiciones se pueden determinar por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

5 Adicionalmente, como será aparente por los expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para prevenir que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones indeseables. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así
10 como también condiciones adecuadas para la protección y desprotección es bien conocida en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y remoción, se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Segunda Edición, Wiley, New
15 York, 1991, y las referencias citadas allí.

Los siguientes métodos se presentan con detalles como la preparación de los bicicloheteroarilos representativos que se han enumerado anteriormente. Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de
20 materiales conocidos o comercialmente disponibles y reactivos por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

Todos los reactivos fueron de grado comercial y se utilizaron como se recibieron sin purificación adicional, a
25 menos que se indique lo contrario. Los solventes anhidros

comercialmente disponibles se utilizaron para reacciones conducidas bajo atmosfera inerte. Los solventes de grado reactivo se utilizaron en todos los otros casos, a menos que se especifique lo contrario. Se realizó cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 (35-70 μm). Se llevó a cabo la cromatografía de capa fina utilizando gel de sílice placas pre-recubiertas F-254 (espesor 0.25 mm). El espectro ^1H NMR se registró sobre un espectrómetro Bruker DPX 400 NMR (400 MHz). Los cambios químicos (δ) para el espectro ^1H NMR se informaron en partes por millón (ppm) en relación con el tetrametilsilano (δ 0.00) o el pico de solvente residual apropiado, es decir CHCl_3 (δ 7.27), como referencia interna. Las multiplicidades se proporcionan como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), multiplete (m) y ancho (br). Las constantes de acoplamiento (J) se proporcionan en Hz. Los espectros MS de Electroaspersión se obtuvieron sobre un espectrómetro LC/MS de plataforma Micromass. La columna utilizada para todos los análisis LCMS: Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1 mm ID x 50 mm L (Parte No.186002350)). HPLC Preparativa: Waters XBridge Prep C18 5 μm ODB 19mm ID x 100mm L (Parte No.186002978). Todos los métodos utilizan los gradientes MeCN/ H_2O . H_2O contiene 0.1% de TFA o 0.1% de NH_3 .

Lista de abreviaturas utilizadas en la sección experimental:

	DCM:	Diclorometano
5	DiPEA:	<i>N,N</i> - diisopropiletilamina
	MeCN	Acetonitrilo
	EOC	<i>ter</i> -Butiloxi-carbonilo
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
10	TFA	Acido Trifluoracético
	THF	Tetrahidrofurano
	NMR	Resonancia Magnética Nuclear
15	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DPPA	Difenilfosforilazida
	LC-MS	Cromatografía Líquida- Espectrometría de Masa
	Ppm	parte-por-millón
20	EtOAc	Acetato de etilo
	APCI	Ionización química presión atmosférica
	Tr	Tiempo de retención
25	S	singlete

	br s	singlete ancho
	M	multiplete
	D	doblete
	PdCl ₂ dppf	[1,1'-Bis(difenil- fosfino)ferroceno] dicloropaladio(II)
	TEA	Trietilamina
	AIBN	2,2'-azobisisobutiro- nitrilo
	IPA	alcohol <i>Iso</i> -Propílico
	BIN AP	2,2'-bis(difenil- fosfino)-1,1'-binaftilo
	MTBE	Metil <i>ter</i> -Butil éter
	2-MeTHF	2-metil tetrahidrofurano
	EDTA	Ácido etilenodiaminatetra- acético
	ATP	trifosfato de adenosina
	EGTA	Acido etilenglicol tetraacético

BSA	Albúmina de suero de bovino
DTT	Ditiotreitol
FBS	suero de bovino fetal
PBST	Salina regulada en pH con Tween 3.2 mM Na ₂ HPO ₄ , 0.5 mM de KH ₂ PO ₄ , 1.3 mM de KCl, 35 mM de NaCl, 0.05% de Tween 20, pH 7.4
MMP	Matriz de metaloproteinasa
ARNsh	ARN de horquilla corta
ARN	Ácido ribonucleico
ARN Ad-Si	ARNsi codificado adenoviral
DMEM	Medio Eagle Modificado de Dulbecco
APMA	acetato 4-aminofenilmercúrico
hCAR	receptor de adenovirus celular humano
dNTP	trifosfato de desoxiribonucleósido

QPCR	reacción de cadena de polimerasa cuantitativa
ADNc	copia de ácido desoxiribonucleótido
GAPDH	glicerdaldehído fosfato deshidrogenasa
PVDF	Fluoruro de polivinilideno
regulador de pH	regulador de pH del ensayo de radioinmuno-precipitación
RIPA	
MAPKAPK5	proteína cinasa 5 activada por proteína cinasa activada por mitógeno
PBMC	Célula mononuclear de sangre periférica
TNF α	Factor alfa de necrosis tumoral
LPS	Lipopolisacárido
ip	intra-peritoneal
iv	intravenoso

5

10

15

20

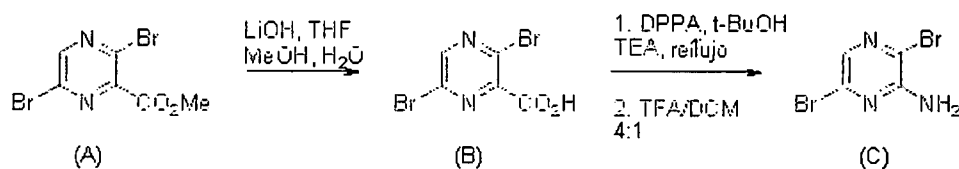
25

Preparación Sintética de Compuestos de la Invención

Síntesis de Intermediarios

Intermediario 1a: Preparación de 3,6-Dibromo-pirazin-2-ilamina

5 Esquema de reacción general:



10

Etapas 1: Síntesis del compuesto (B) tal como se describe en el esquema de reacción general; ácido 3,6-dibromo-pirazina-2-carboxílico.

Se agregó LiOH (655 mg, 27 mmoles) a una solución de éster metílico del ácido 3,6-dibromo-pirazina-2-carboxílico (A) (*J. Med. Chem.* 1969, 12, 285-87) (2.7 g, 9 mmoles) en THF:agua:MeOH (18:4.5:4.5 ml). La reacción se agitó a 5°C durante 30 min, se concentró al vacío, se recogió en DCM y se lavó con HCl 1N. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto (B). ¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.70 (s, 1H).

20

Etapas 2: Síntesis del compuesto (C) tal como se describe en el esquema general de reacción; 3,6-Dibromo-pirazin-2-ilamina.

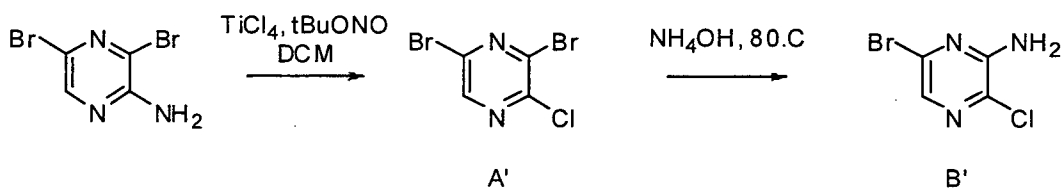
Se agregaron difenilfosforilazida (2.59 ml, 12

25

mmoles) y trietilamina (1.67 ml, 12 mmoles) a una solución de ácido 3,6-dibromo-pirazin-2-carboxílico (3.52 g, 12 mmoles) en t-butanol (90 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua, luego se concentró al vacío y se recogió en DCM. La solución orgánica se lavó con agua y NaOH 1N, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El sólido resultante se filtró a través de un tapón de sílice utilizando EtOAc, luego se concentró y se agregó TFA:DCM (4:1, 12 ml) al sólido y se agitó durante 30 min. La solución se concentró al vacío luego se neutralizó con NaOH 1N y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el producto. ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 7.25 (br s, 2H), 7.68 (s, 1H); m/z (APCI) 254 (M+H)⁺; p.f. 135-139°C.

Intermediario 1b: Preparación de 3-Cloro-6-bromo-pirazin-2-il-amina

Se puede utilizar alternativamente 3-cloro-6-bromopirazin-2-il-amina en lugar de 3,6-dibromo-pirazin-2-il amina y se prepara de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



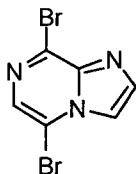
Etapa 1: Síntesis del compuesto (A') tal como se describe en el esquema de reacción general; 3,6-dibromo-2-cloropirazina

A una solución bien agitada de 2-amino-3.5-
5 dibromopirazina (3.21 g, 12.692 μ moles) en DCM (20 ml) enfriada hasta 0°C Se agregó TiCl_4 (2.41 g, 12.692 μ moles, 1.00 equiv.) en una porción, proporcionando de este modo una suspensión de color rojo oscuro. Luego Se agregó gota a gota t-butilnitrito (2.62 g, 25.385 μ moles, 2.00 equiv.), lo que
10 provoca que la solución se vuelva de color amarillo brillante. Luego se remueve el baño de hielo y la reacción luego se deja proseguir a temperatura ambiente. Se agregó más TiCl_4 (1.50 g, 1.2 equiv.) y la mezcla se agitó adicionalmente durante una hora. En este punto se forma una
15 solución de color naranja y la LC-MS muestra una conversión completa del material inicial al producto deseado que ioniza muy pobremente. Se agregó agua (100 ml) a la reacción, formando una emulsión. Se agregó DCM (50 ml), y la capa de DCM se separó, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con
20 DCM (3 x 50 ml) hasta que la capa de DCM sea incolora. Las capas de DCM se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, para proporcionar luego de la remoción del solvente, el compuesto A' (2.81g, 82%) en forma de un aceite de color naranja, el cual se utiliza como tal en
25 la siguiente etapa.

Etapa 2: Síntesis del compuesto (B') tal como se describe en el esquema de reacción general; 3-cloro-6-bromopirazin-2-il amina

El compuesto A' descrito en la etapa previa (9.5 g, 37.55 mmoles) se suspendió en NH₄OH concentrado (60 ml) y la mezcla resultante se calentó a una presión de autoclave hasta 80°C, típicamente durante la noche. El recipiente luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente lentamente, y luego se enfrió adicionalmente en un baño helado, originando la precipitación del material deseado. El sólido se separó mediante filtración, se lavó con ciclohexano, para proporcionar luego del secado, el compuesto del título B' (5 g) en forma de una mezcla 83/17 de regioisómeros. La mezcla luego se purificó mediante cromatografía en columna. M+H⁺, m/z = 209

Intermediario 2: 5.8-Dibromo-imidazo[1,2-a]pirazina



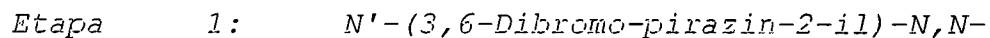
20

Se calentó el acetal dietílico de bromoacetaldehído (49 ml, 326 mmoles) y 48% de ácido bromhídrico hasta reflujo durante 1.5 h, luego se vertió en propan-2-ol (600 ml) y se inactivó con NaHCO₃. Luego de la filtración, se agregó 3,6-dibromopirazin-2-il amina (41.34 g, 163 mmoles) a la solución

10 **a]pirazina**

Brc1nc2ncn2c(Br)n1

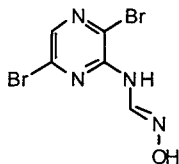
15

CN(C)C=Nc1nc(Br)nc(Br)c1

Una mezcla de 3,6-dibromo-pirazin-2-ilamina (15.37 g, 60.80 mmoles) y dimetil acetal *N,N*-dimetilformamida (10.1

ml, 76.00 mmoles), suspendida en etanol (150 ml), se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío proporcionando el compuesto del título. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.20 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.48 (s, 1H). LCMS: Tr 3.81 min (99.1%), m/z (APCI) 307 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: *N*-(3,6-Dibromo-pirazin-2-il)-*N'*-hidroxiformamidina (E)

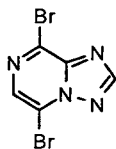


10

A una solución de *N'*-(3,6-dibromo-pirazin-2-il)-*N,N*-dimetilformamidina (18.6 g, 60.80 mmoles) en metanol (200 ml) Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (5.91 g, 85.12 mmoles) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó y el residuo sólido se trató con agua fría (enfriamiento) y se recogió mediante filtración. El precipitado se lavó dos veces con agua y éter de petróleo y se secó al vacío proporcionando el compuesto del título. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 7.82 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 11.17 (br s, 1H). LCMS: Tr 3.17 min (98.7 %), m/z (APCI) 295 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

Etapa 3: 5,8-Dibromo-[1,2,4]triazol[1,5-*a*]pirazina (F)



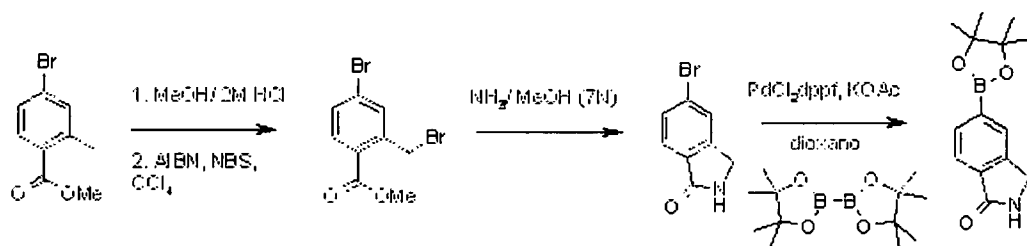
25

Se trató *N*-(3,6-dibromo-pirazin-2-il)-*N'*-hidroxiiformamidina (17.4 mg, 58.80 μ moles) con ácido polifosfórico (150 g) durante una hora a 50°C y luego durante 1.75 horas a 70°C. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó agua a la mezcla de reacción. La suspensión resultante se llevó hasta pH 8 mediante adición cuidadosa de NaHCO₃ sólido en pequeñas porciones. El precipitado formado se recogió mediante filtración, se lavó una vez con NaOH 1N, tres veces con agua y se secó al vacío.

El residuo se dividió entre acetato de etilo y NaOH 1N y la fase orgánica se lavó una vez más con NaOH 1N y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y evaporó para proporcionar el compuesto del título (10.15 g) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.43 (s, 1H), 8.92 (s, 1H). LCMS: Tr. 2.73 min (94.2 %), *m/z* (APCI) 277 (M+H)⁺.

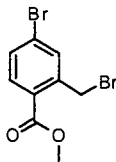
Intermediario 4: 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

20



25

Etapas 1: Metil éster del Ácido 4-Bromo-2-bromometil-benzoico



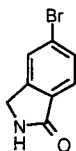
5

Se disolvió ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (4.6 g, 21.39 mmoles) en HCl 2M en MeOH y se sometió a reflujo durante 3 horas. El solvente se evaporó para proporcionar el metil éster del ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (4.24 g, 86 %). Este intermediario (18.51 mmoles) se disolvió en tetracloruro de carbono (100 ml) y se agregó N-bromosuccinimida (5.57 g, 24.06 mmoles). Luego se agregó AIBN (122 mg, 740 µmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción luego se sometió a reflujo durante cuatro horas. Luego del enfriamiento hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (gel de sílice, 2:1 éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (3.42g, 60 %).

15

20

Etapas 2: 5-Bromo-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



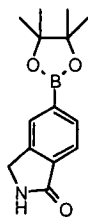
25

Se trató el éster metílico del ácido 4-Bromo-2-

bromometil-benzoico (0.5 g, 16.2 mmoles) con amoníaco metanólico (10 ml, NH₃ 7 N en MeOH) durante 5 minutos a 90°C. Luego del enfriamiento hasta temperatura ambiente se filtró el precipitado formado y se lavó con una pequeña cantidad de metanol proporcionando el compuesto del título (224 mg, 65%) en forma de un sólido incoloro.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 4.41 (s, 2H, CH₂), 7.64 (d, 1H, H_{ar}), 7.70 (d, 1H, H_{ar}), 7.87 (s, 1H, H_{ar}), 8.67 (bs, 1H, NH). LCMS 99.6%, T_r = 2.49 min, m/z 212 (M+H, AP⁺ ácido fórmico).

Etapa 3: 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



15

Se suspendieron 5-bromo-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (230 mg, 1.08 mmoles), bis(pinacolato)diboro (300 mg, 1.18 mmoles), PdCl₂dppf (25 mg, 31 μmol) y KOAc (320 mg, 3.26 mmoles) en dioxano (4 ml), se purgaron con nitrógeno durante 5 minutos y luego se calentaron a 85°C durante la noche. El solvente se removió al vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se filtraron a través de MgSO₄

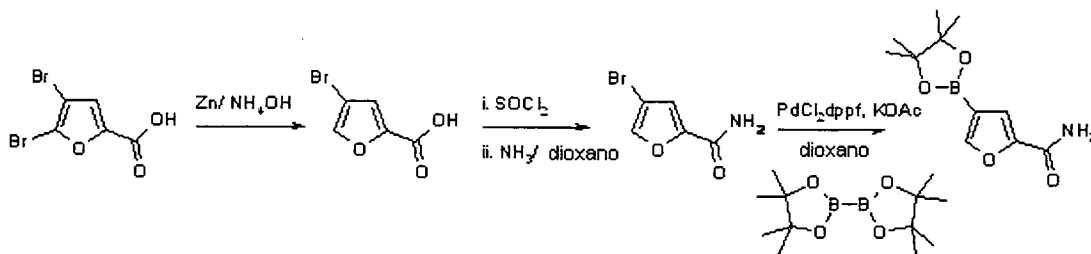
25

anhidro y se evaporaron. El residuo sólido se trituró con hexano y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (185 mg, 66 %) en forma de un sólido de color gris.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.37 (s, 12H, $4\times\text{CH}_3$),
 5 4.45 (s, 2H, CH_2), 6.38 (bs, 1H, NH), 7.87 (d, 1H, H_{ar}), 7.93
 (m, 2H, H_{ar}).

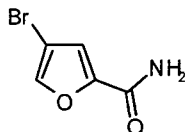
Intermediario 5: Amida del ácido 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-furan-2-carboxílico

10



Etapas 1: Amida del ácido 4-Bromo-furan-2-carboxílico

15

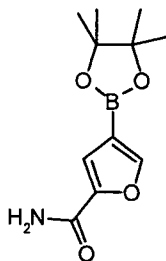


A una solución enfriada (utilizando un baño de agua fría) del ácido 4,5-dibromo-furan-2-carboxílico (12.5 g, 46.32 mmoles) en NH_4OH (100 ml) se agregó polvo de zinc
 20 (activado, en polvo (se lavó con HCl 2M, agua, MeOH , CH_2Cl_2) 4.54 g, 65.39 mmoles) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos luego se filtró sobre celite y se lavó con agua. El filtrado se enfrió hasta -10°C (baño helado/sal) y se acidificó
 25 lentamente hasta pH 1 utilizando HCl conc. La capa acuosa se

extrajo inmediatamente con acetato de etilo (4x). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite (4.96 g) que solidifica en reposo para proporcionar un sólido de color blanco, que se utiliza sin purificación adicional.

El sólido (4.93 g, 25.81 mmoles) se disolvió en cloruro de tionilo (44.2 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora. Luego de remover el solvente al vacío el residuo se disolvió en diclorometano (75 ml) y se agregó una solución de NH_3 0.5 M en dioxano (52 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se agregó NH_3 33% ac. (5 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas adicionales. El solvente se removi6 al vacío y el residuo se recogió con una solución de NaHCO_3 sat. La solución básica se extrajo utilizando acetato de etilo (3x), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo (50:49:1): éter de petróleo: ácido acético, proporcionó el compuesto del título (1.2 g, 22%).

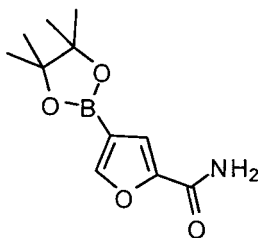
Etapas 2: Amida del ácido 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-furan-2-carboxílico



Se suspendieron amida del ácido 4-bromo-furan-2-carboxílico (1.2 g, 6.32 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.76 g, 6.94 mmoles), PdCl₂dppf (0.154 g, 0.189 mmoles) y KOAc (1.85 g, 18.94 mmoles) en dioxano (20 ml), se purgaron con 5 nitrógeno durante 5 minutos y luego se calentaron a 85°C durante la noche. El solvente se removi6 al vacio y el residuo se dividi6 entre acetato de etilo y salmuera. La capa acuosa se extrajo cuatro veces con acetato de etilo, se filtr6 a trav6s de MgSO₄ anhidro y se evapor6. El residuo 10 s6lido se tritur6 con hexano y se sec6 al vacio para proporcionar el compuesto del t6tulo en forma de un s6lido (0.984 g, 66%). El compuesto N.B. es generalmente 50-60% puro mediante ¹H-NMR.

Vía alternativa para el intermediario 5:

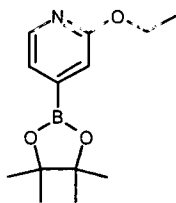
15



Se disolvi6 3-(4,4,5,5-tetrametil- 20 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-furano (5.0 g, 25.77 mmoles) en acetonitrilo seco (30 ml). Se agreg6 clorosulfonilisocianato (5.47 g, 38.65 mmoles, 1.5 equiv.) en soluci6n en acetonitrilo seco (20 ml) en una porci6n a temperatura ambiente para la producci6n de furano una soluci6n rosa que 25 se reduce durante la noche para volverse de color amarillo.

La solución resultante se enfrió con un baño helado y se agregó agua (5 ml), causando una exoterma. La mezcla resultante se dividió entre DCM (100 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo 3 veces más con DCM (50 ml), luego las 5 capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y finalmente el solvente se removi6 al vacío. El residuo oleoso se disolvió en DCM (3 ml), se sometió a sonicación para proporcionar una suspensión de un sólido cristalino. El sólido se separó mediante 10 filtración, y la torta se lavó con una cantidad muy pequeña de DCM, luego éter dietílico y se secó bajo succión para proporcionar 3 g del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

Intermediario 6: Pinacol éster del ácido 2-etoxipiridilo-4-borónico



20 Se disolvieron 2-etoxi-4-bromopiridina (2.5 g, 12.4 mmoles), bis-pinacolatodiboro (3.4 g, 13.7 mmoles) y acetato de potasio (3.64 g, 37.20 mmoles) en 1,4-dioxano (40 ml) y se desgasificaron con nitr6geno durante 15 minutos. Luego se agregó PdCl_2dppf (3% en moles, 0.37 mmoles, 0.3 g) y la 25 mezcla se calentó en un recipiente sellado a 90°C durante 16

horas. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 anhidro luego se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea sobre sílice (gasolina hasta 10% EtOAc en gasolina) para proporcionar pinacol éster del ácido 2-etoxipiridil-4-borónico en forma de un aceite pálido (2.58 g, 83%).

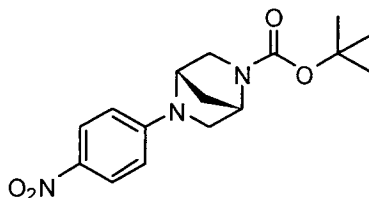
NMR δ ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.16 (1H, m); 7.15 (1H, m); 7.11 (1H, s); 4.33 (2H, q); 1.38 (3H, t); 1.34 (12H, s).

10

Intermediario 7: 4-((1S,4S)-5-Isopropil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-fenilamina

Etapa 1: Ter-butil éster del ácido ((1S,4S)-5-(4-nitro-fenil)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

15



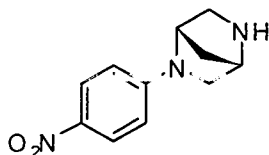
Se mezcló 4-fluornitrofenilo (4.00g, 28.348 mmoles), DiPEA (5.89 ml, 60.667 mmoles, 2.14 equiv.) y ((1S,4S)-2-BOC-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (6.02 g, 30.333 mmoles, 1.07 equiv.) en acetonitrilo (20 ml). La solución resultante se calentó hasta reflujo durante la noche, luego de lo cual ocurrió la conversión completa. El solvente se removió al vacío, y el residuo sólido de color amarillo se agitó en ciclohexano (50 ml) durante 0.25 h, luego se dejó

25

asentar, se descartó el sobrenadante, y el proceso se repitió dos veces. La tercera vez, se separó el sólido mediante filtración, se dejó secar bajo succión, para proporcionar el compuesto del título limpio en forma de un sólido de color
5 amarillo (8.8 g).

Etapa 2: (1S,4S)-2-(4-Nitro-fenil)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano

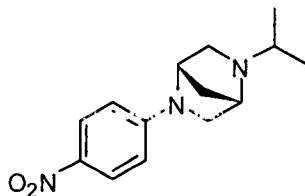
10



El sólido obtenido en la etapa previa (8.2 g) se disolvió en una mezcla de DCM (12 ml) y TFA (12 ml). La reacción se dejó proseguir a TA durante 2 h, en el punto ocurrió la desprotección completa. Se removieron los
15 volátiles al vacío y el sólido resultante en bruto se utilizó como tal sin tratamiento adicional.

Etapa 3: (1S,4S)-2-Isopropil-5-(4-nitro-fenil)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano

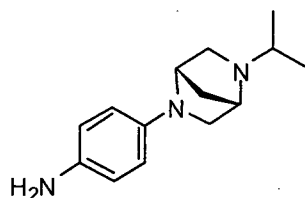
20



El compuesto en bruto obtenido en la etapa previa (6.22 g, 28.356 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (70 ml).
25 Se agregó K₂CO₃ (19.59 g, 141.770 mmoles, 5.00 equiv.),

seguido de yoduro de i-Propilo (9.64 g, 56.708 mmoles, 2.00 equiv.) y la suspensión resultante se calentó hasta reflujo con agitación, durante 3 h, en el punto ocurrió la conversión completa. La mezcla de reacción se dividió entre DCM (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (9.90 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4: 4-((1*S*,4*S*)-5-Isopropil-2,5-diaza-
10 biciclo[2.2.1]hept-2-il)-fenilamina

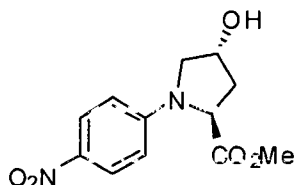


15 El compuesto obtenido en la etapa previa (3.30 g, 9.35 mmoles) se disolvió en EtOH (107 ml). El sistema se desgasificó y se colocó bajo nitrógeno. Se agregó 10% Pd/C (0.50 g, 5% en moles) seguido de hidracina, 35% en agua (4.3 ml, 46.75 mmoles, 5 equiv.), y la reacción se dejó proseguir
20 a 100°C hasta que ocurrió la conversión completa (típicamente 1 h). La reacción luego se dejó enfriar, se filtró sobre celite y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2.07 g) en forma de un aceite de color rosa.

Intermediario 8: ((1S,4S)-5-ter-Butil-2,5-diaza-
biciclo[2.2.1]hept-2-il)-fenilamina

Etapa 1: Metil éster del ácido (2S,4R)-4-Hidroxi-1-(4-nitro-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico

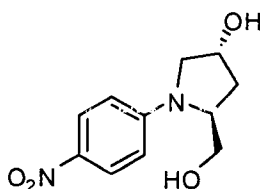
5



Se disolvió metil éster (2S,4R)-L-Prolinol (4.7 g, 25.878 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) y DiPEA (13.5 ml, 77.635, 3 equiv.). Luego Se agregó 4-fluornitrobenceno a la mezcla de reacción que se calentó hasta 50°C durante la noche. Luego de la remoción del solvente, al vacío, se dividió el residuo oleoso de color naranja entre DCM (50 ml) y agua pH 4 (50 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (4x50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.

Etapa 2: (3R,5S)-5-Hidroximetil-1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-ol

20



El compuesto obtenido en la etapa previa (6.89 g, 25.878 mmoles) se disolvió en THF (50 ml), y LiBH₄ (51.756

25

mmoles, 1.13 g, 2.00 equiv.) se agregó en porciones a la solución resultante provocando efervescencia. La mezcla resultante se dejó reaccionar a temperatura ambiente hasta que ocurrió la conversión completa. La reacción luego se inactivó
 5 con HCl 1M, hasta pH 7, y la solución resultante se dividió entre DCM (100 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa luego se extrajo con DCM (4 x 50 ml). Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de
 10 color amarillo (3.2 g) utilizado como tal en la etapa siguiente.

Etapa 3: (3R,5S)-3-Tosiloxi-5-Tosiloximetil-1-(4-nitro-fenil)-pirrolidina



El diol obtenido en la etapa previa (6.2 g, 25.878 mmoles) se solubilizó en piridina (31 ml), y se enfrió hasta 0°C. Luego Se agregó cloruro de tosilo (14.8 g, 77.734 mmoles, 3 equiv.) en una porción y la mezcla se agitó a esa temperatura, y
 20 se colocó en el congelador hasta que sea necesario.

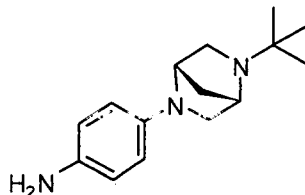
Etapa 4: (1S,4S)-2-ter-Butil-5-(4-nitro-fenil)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano



El material di-tosilado (1 g, 1.829 mmoles) obtenido en la etapa previa se disolvió en tolueno (3 ml) en un tubo a presión, y se agregó t-butil amina (0.67 g, 9.147 mmoles, 5 equiv.) proporcionando de este modo una solución
5 borgoña. El tubo se selló y calentó hasta 110°C durante la noche, en este punto ocurrió la conversión completa del material inicial. La mezcla en bruto se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se diluyó en DCM (20 ml), luego se extrajo con HCl 3 M (2 x 10 ml). Las capas acuosas ácidas se
10 recogieron, se lavaron con DCM (5 ml), luego se volvieron básicas hasta pH = 12-13 mediante la adición de NaOH 10%. La capa básica resultante se extrajo con DCM (4 x 20 ml), las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro para proporcionar luego la
15 remoción del solvente y cromatografía de sílice utilizando DCM/ MeOH 96/4 como eluyente, el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapas 5: 4-((1S,4S)-5-ter-Butil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-fenilamina

20

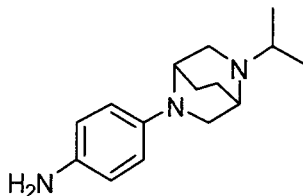


Este compuesto se preparó de acuerdo al mismo
25 procedimiento tal como se describe para el intermediario 7,

Etapas 4.

Intermediario 9: 4-(5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il) anilina

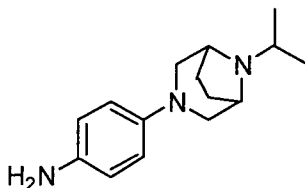
5



Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describe para el intermediario 7
10 utilizando diclorhidrato 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano (*J. Heterocycl. Chem*, 1974, 11, 449-451).

Intermediario 10: 4-(8-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il) anilina

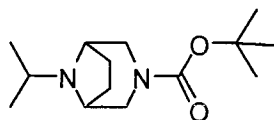
15



Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describe para el intermediario 7
20 utilizando 8-(ter-butoxicarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (*J. Med.Chem.*, 1998, 41, 674-681).

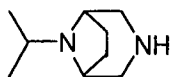
Intermediario 11: 4-(8-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il) anilina

Etapas 1: 3-(ter-butoxicarbonil)-8-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano
25



A una solución de 8-(ter-butoxicarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (*J. Med.Chem.*, 1998, 41, 674-681)
 5 (1.54 g, 7.25 mmoles) en metanol (25 ml) se agregó acetato de sodio (595.0 mg, 7.25 mmoles), ácido acético (415 μ l, 7.25 mmoles) y acetona (2.66 ml, 36.25 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante una hora, y luego se agregó cianoborohidruro de sodio (912.0 mg, 14.50 mmoles). La
 10 reacción se calentó a 40°C durante 18 horas, se concentró al vacío, se recogió en DCM y se lavó con NaHCO₃ ac. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 3-(ter-butoxicarbonil)-8-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (1.51g, 82%).

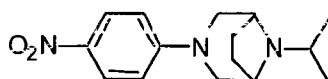
15 *Etapas 2: 8-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano*



Este compuesto se preparó de acuerdo al mismo procedimiento tal como se describió para el intermediario 7,

20 *Etapas 2*

Etapas 3: 8-isopropil-3-(4-nitrofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano

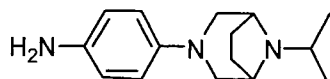


25 Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo

procedimiento tal como se describió para el intermediario 7, Etapa 3.

Etapa 4: 4-(8-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)anilina

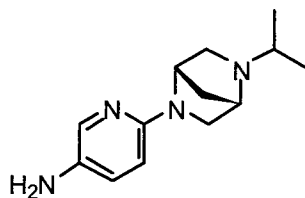
5



Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describe para el intermediario 7, Etapa 4.

Intermediario 12: 6-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-amina

10



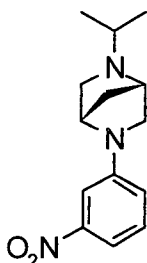
15

Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describe para el intermediario 7 utilizando 2-cloro-5-nitropiridina.

Intermediario 13: 3-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamina

20

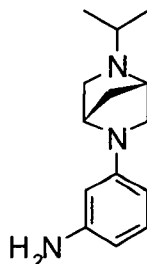
Etapa 1: (1S,4S)-2-isopropil-5-(3-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano



25

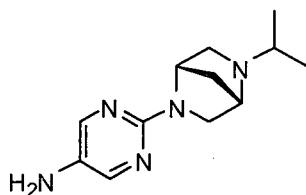
Una solución de BINAP (0.47 g, 0.75 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0.34g, 0.37 mmoles) en tolueno (120 ml) se calentó hasta 90°C durante 15 minutos bajo nitrógeno. La mezcla de
5 reacción se enfrió hasta 40°C antes del agregado de 1-bromo-3-nitrobenceno (1.89 g, 9.37 mmoles), diclorhidrato (1S,4S)-2-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (2.0 g, 9.37 mmoles) y ter-butóxido de sodio (3.14 g, 32.74 mmoles). La reacción
10 se calentó hasta 90°C durante 18 horas bajo nitrógeno. Luego del retorno a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante
15 cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/7N NH₃ en metanol (96/4) para proporcionar el compuesto del título (1.92 g, 78%).

Etapas 2: 3-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamina
20



El compuesto obtenido en la etapa previa (1.92 g, 7.34 mmoles) se disolvió en EtOH (50 ml). El sistema se desgasificó y se colocó bajo nitrógeno. Se agregó Pd(OH)₂ sobre carbón activado (10%, 0.2 g) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La reacción luego se filtró sobre celite y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1.89 g, 98%) en forma de un aceite de color marrón.

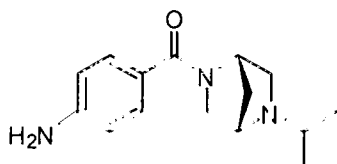
Intermediario 14: 2-((1S,4S)-5-Isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-pirimidin-5-ilamina



Los intermediarios del tipo anterior se pueden producir mediante los métodos descritos por DiMauro et al (J. Med. Chem., 2008, 51, 1681-1694). La reacción inicial de 2-cloro-5-nitropirimidina con (1S,4S)-2-BOC-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, seguido por la aplicación de los procedimientos para el intermediario 7 proporcionaría un intermediario adecuado para la inclusión en compuestos de la invención.

Intermediario 15: (4-Amino-fenil)-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-metanona

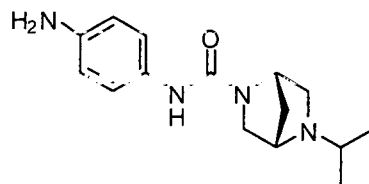
5



Los intermediarios del tipo anterior se pueden producir utilizando los métodos descritos en WO 2007/138072. La reacción inicial del ácido 4-nitrobenzoico con (1S,4S)-2-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, seguido por la reducción del grupo nitro proporcionaría un intermediario adecuado para la inclusión en los compuestos de la invención.

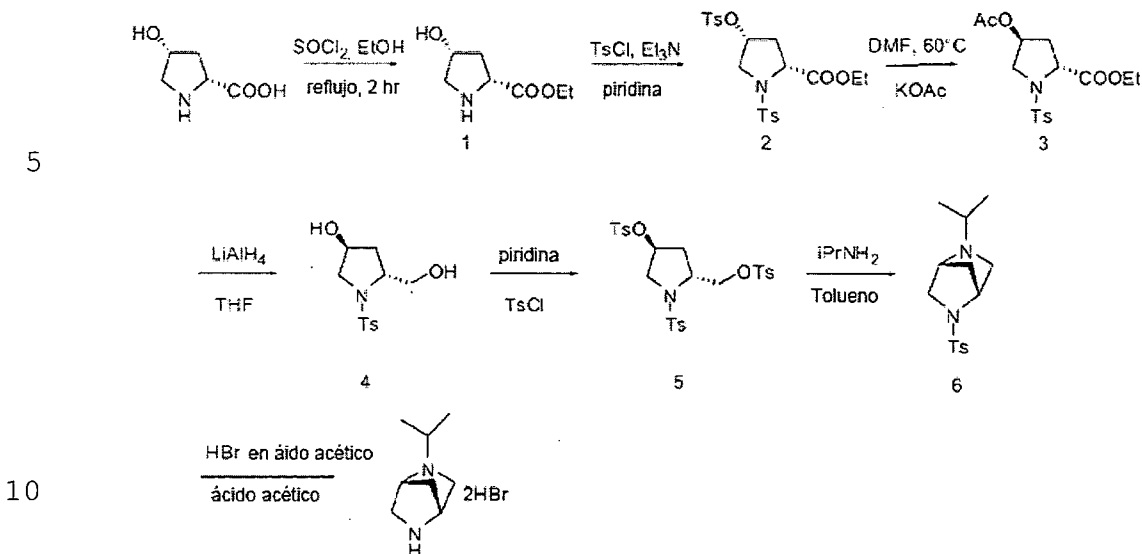
Intermediario 16: (4-amino-fenil)-amida del ácido (1S,4S)-5-Isopropil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico.

15



Los intermediarios del tipo anterior se pueden producir utilizando los métodos descritos en Bioorg. Med Chem Lett, **2008**; 4838-4843. La reacción inicial de 1-isocianato-4-nitrobenzono con (1S,4S)-2-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, seguido por la reducción del grupo nitro proporcionaría el intermediario adecuado para la inclusión en los compuestos de la invención.

Intermediario 17: dibromhidrato de (1R,4R)-2-Isopropil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano



Etapas 1: éster etílico de ácido (2R,4R)-4-Hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1)

A una solución agitada de ácido cis-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1 g, 7.6 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se agregó por goteo cloruro de tionilo (0.67 ml, 9.15 mmoles) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se llevó a reflujo bajo nitrógeno durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y todo el solvente se eliminó bajo presión reducida. El precipitado blanco se filtró y lavó con éter dietílico (1 x 25 ml), para obtener el compuesto (1) como un sólido blanco.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-J₆): δ 1.23 (t, 3H), 2.12 (d, 1H), 2.27 (t, 1H), 3.19 (q, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.35 (s, 1H),

4.47 (d, 1H). Masa (M+1): m/z 160.

Etapa 2: éster etílico de ácido (2R,4R)-1-(Toluen-4-sulfonil)-4-(toluen-4-sulfoniloxi)-pirrolidin-2-carboxílico (2)

5 A una solución fría de éster etílico de ácido 4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (1) (1.4 g, 7.1 mmoles) y trietilamina (0.998 ml, 7.1 mmoles) en piridina (14 ml) a -5°C se agregó en porciones cloruro de 4-toluensulfonilo (3.42 g, 17.9 mmoles). La solución fría después se agitó por 1 hora
10 a 0°C y se almacenó durante la noche en el refrigerador. Después la mezcla además se agitó a temperatura ambiente por 5 horas y se vertió en agua helada (10 ml). El precipitado separado se filtró, lavó con agua (2 x 5 ml), y secó para dar el compuesto (2) como un sólido blanco.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-J₆): δ 1.13 (t, 3H), 2.05 (d 1H), 2.16 (m, 1H), 2.41 (d, 6H), 4.05 (q, 2H), 4.47 (d, 1H), 5.00 (s, 1H), 7.45 (dd, 4H), 7.72 (d, 4H). Masa (M+1): w/z 468.

Etapa 3: éster etílico de ácido (2R,4S)-4-Acetoxi-1-(toluen-4-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico (3)
20

 A una solución agitada de éster etílico de ácido 1-(toluen-4-sulfonil)-4-(toluen-4-sulfoniloxi)-pirrolidin-2-carboxílico (2) (1 g, 2.14 mmoles) en DMF seco (25 ml) se agregó acetato de potasio (0.314 g, 321 mmoles) en una
25 porción. La mezcla de reacción después se calentó a 60°C por

4 horas. Se agregó agua (50 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml), la capa orgánica combinada se lavó y concentró bajo presión reducida para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por
 5 cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) utilizando 15% de acetato de etilo-hexano como eluyente para dar el compuesto (3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3). δ 1.26 (t, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.52 (d, 1H),
 10 3.67 (d, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.30 (t, 1H), 5.11 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.74 (d, 2H). Masa ($M+1$): w/z 356.

Etapa 4-(3S,5R)-5-Hidroximetil-1-(toluen-4-sulfonil)-pirrolidin-3-ol (4)

A una solución helada de éster etílico de ácido 4-
 15 acetoxi-1-(toluen-4-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico (3) (0.65 g, 1.83 mmoles) en THF (10 ml) se agregó LiAlH_4 (0.135 g, 3.66 mmoles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por hora. Después de finalizar la reacción, se enfrió a 0°C y el pH de la mezcla de reacción se
 20 ajustó a 3 mediante la adición de 6N HCl (0.65 ml). La mezcla se concentró, y el residuo se trituroó con agua (8 ml), el precipitado sólido se filtró, lavó con agua fría (2 x 4 ml), y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto (4) como un sólido blanco.

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.14 (s, 1H), 1.82 (m,

1H), 1.91 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.39 (d, 1H), 3.55 (d, 1H),
3.60 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.30 (s, 1H), 7.31
(d, 2H), 7.76 (d, 2H). Masa (M+1): w/z 272.

*Etapas 5: (2R,4S)-1-(4-Tolilsulfonil)-2-[(4-
5 tolilsulfonil)oxi]-metil]-4-[(4-tolilsulfonil)oxi]-
pirrolidina (5)*

A una solución helada de 5-hidroximetil-1-(toluen-
4-sulfonil)-pirrolidin-3-ol (4) (0.45 g, 1.66 mmoles) en
piridina (3 ml) se agregó cloruro de 4-tolilsulfonilo (1.11
10 g, 5.81 mmoles) en una porción. La temperatura se elevó a
50°C, después la mezcla de reacción se enfrió a 10°C, se
mantuvo a esa temperatura por 2 horas más y se dejó a
temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en
HCl 2N (13 ml). En el enfriamiento, el compuesto se precipitó
15 y se separó por filtración, lavó con agua fría (2 x 5 ml), y
se secó bajo presión reducida para dar el compuesto (5) como
un sólido blanco.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.02 (m, 2H), 2.42 (s, 3H),
3.50 (d, 2H), 3.80 (d, 1H), 4.10 (q, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.76
20 (t, 1H), 7.27 (dd, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.62 (d,
2H), 7.78 (d, 2H). Masa (M+1): m/z 538.

*Etapas 6 (1R,4R)-2-Isopropoil-5-(toluen-4-sulfonil)-
2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano (6)*

A una mezcla de (2R,4S)-1-(4-tolilsulfonil)-2-[[4-
25 tolilsulfonil)oxi]-metil]-4-[(4-tolilsulfonil)oxi]pirrolidin

(5) (0.5 g, 0.93 mmoles) e isopropil amina (0.3 ml, 0.33 mmoles) en tolueno seco (3 ml) se calentó a 110°C por 10 horas. La mezcla después se enfrió a temperatura ambiente, un sólido se separó, y se separó por filtración y lavó con 5 tolueno (1 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre (Na₂SO₄), filtró y concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) utilizando 1% de trietilamina-acetato de etilo como eluyente para dar el 10 compuesto (6) como un sólido blanco.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.72 (d, 1H), 0.89 (t, 6H), 1.46 (d, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.46 (t, 1H), 2.85 (d, 2H), 3.51 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.71 (d, 2H). Masa (M+1): m/z 295.

15 *Etapas 7: Dibromhidrato de (1R,4R)-2-Isopropil-2,5-diaza-bicilo[2.2.1]heptano.*

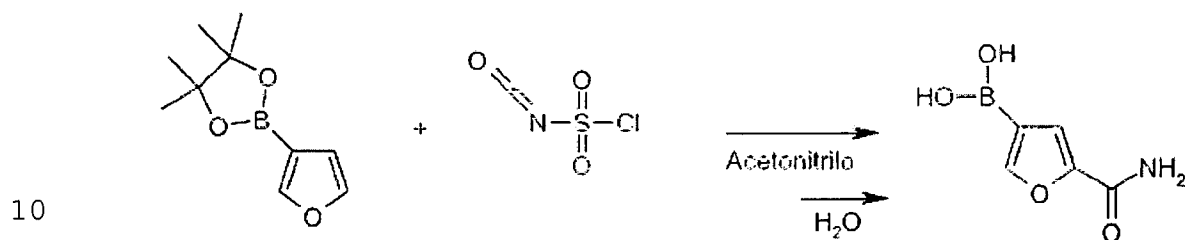
A una solución de 33% de HBr (0.5 ml) y ácido acético (3 ml) a 70°C se agregó (1R,4R)-2-isopropoil-5-(toluen-4-sulfonyl)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano (6) (0.24 20 g, 0.000816 moles).

La mezcla después se agitó por 12 horas a la misma temperatura. La mezcla se enfrió a 10°C para producir un precipitado blando que se filtró y lavó con éter diisopropílico (1 x 5 ml) y acetato de etilo (1 x 5 ml), secó 25 bajo presión reducida para dar el intermediario 17 como un

sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ 1.33 (d, 3H), 1.39 (d, 3H), 2.29 (d, 1H), 2.41 (d, 1H), 3.57 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.75 (s, 1H). Masa ($M+1$): m/z 141.

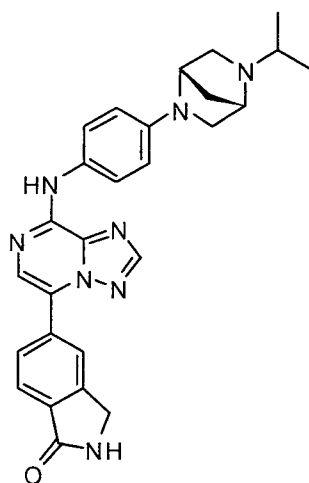
5 Intermediario 18: ácido 2-Carboxamido-4-furanborónico



Se disolvieron 15 g de pinacol éster de ácido 3-Furanborónico (77.3 mmoles, 1.0 eq) en 120 ml de acetonitrilo, se agregaron 10.2 ml isocianato de
 15 clorosulfonilo (116 mmoles, 1.5 eq) en una porción. La agitación continuó durante la noche. La conversión completa se determinó por LCMS. La reacción se extinguió agregando lentamente 30 ml de H_2O . La solución se concentró y se agregaron 100 ml de IPA. Este procedimiento se repitió y la
 20 mezcla de reacción se diluyó por la adición de 120 ml de H_2O y 8 ml de IPA y se agitó por 2 horas. El precipitado formado durante el proceso se filtró y lavó con 30 ml de H_2O . Después del secado, el sólido se recristalizó de 120 ml de IPA y 6 ml de H_2O . Los cristales se lavaron con 30 ml de IPA y se aisló
 25 a 99+% de pureza.

**Ejemplos Específicos de los Compuestos de la
Invención**

Compuesto 1: 5-{8-[4-((1S,4S)-5-Isopropil-2,5-
diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-fenilamino]-
5 [1,2,4]triazol[1.5-a]pirazin-5-yl}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



10

Este compuesto se puede preparar de acuerdo con el
mismo procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2
utilizando los intermediarios correspondientes descritos
anteriormente.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.81 (s, 1H); 8.65 (m, 2H); 8.19 (s, 1H); 8.07-8.05 (m, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.82-7.79 (m, 2H); 7.75-7.73 (m, 2H); 6.60 (m, 2H); 4.47 (s, 2H); 4.25 (s, 1H); 3.69 (s, 1H); 3.18 (m, 1H); 2.99 (m, 1H); 2.39-2.36 (m, 2H); 1.80 (s, 2H); 0.93 (d, 6H); m/z: $\text{M}+\text{H}^+$ (481.1; 100%).

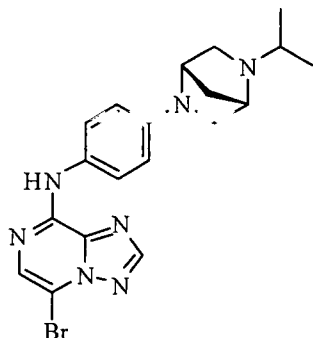
20

Compuesto 2: 4-{8-[4-((1S,4S)-5-Isopropil-2,5-
diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-fenilamino]-
[1,2,4]triazol[1.5-a]pirazin-5-yl}-furan-2-carboxamida

25

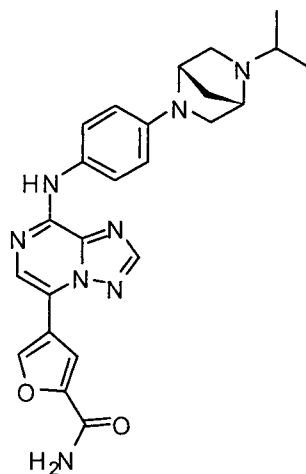
Etapa 1: (5-Bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-8-il)-[4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-fenil]-amina

5



10 Se mezcló 5,8-dibromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazina (2.26 g, 8.14 mmoles), 4-((1S,4S)-5-Isopropil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-fenilamina (2.07 g, 8.95 mmoles, 1.10 equiv.) y DiPEA (4.3 ml, 24.42 mmoles, 3.00 equiv.) en isopropanol (28 ml) bajo nitrógeno. La reacción se calentó
15 hasta 85°C hasta la conclusión de la reacción (típicamente 5 h). El solvente se removió bajo vacío y el residuo se dividió entre 60 ml de buffer de fosfato de sodio acuoso (pH 7) y 200 ml de DCM, la capa orgánica se lavó con 60 ml de NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y evapora
20 al vacío para proporcionar el compuesto del título (3.67 g) en forma de un sólido espumoso de color verde negruzco.

Etapa 2: 4-{8-[4-((1S,4S)-5-Isopropil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxamida



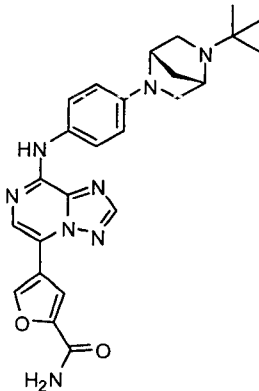
El compuesto obtenido en la etapa previa (3.25 g, 7.59
 mmoles) se mezcla con amida del ácido 4-(4,4,5,5-Tetrametil-
 10 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-furan-2-carboxílico (2.70 g, 11.40
 mmoles, 1.50 equiv.), PdCl₂dppf.DCM (0.310 g, 0.38 mmoles, 5% en
 moles), DiPEA (2.65 ml, 15.20 mmoles, 2.00 equiv.) en 1,4-dioxano
 (51 ml) y agua (13 ml). El sistema se selló, se purgó mediante
 vacío/N₂ y se calentó hasta 110°C durante 6h, en el punto ocurrió
 15 la conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con DCM
 (60 ml) y MeOH (60 ml) y se filtró sobre celite. El filtrado se
 evaporó para proporcionar un residuo de color marrón turbio. Este
 residuo se trató con EtOH (50 ml), MeOH (25 ml) y DCM (20 ml), y
 se evaporó hasta sequedad, luego se dejó al vacío a 40°C durante
 20 otra 1 h para intentar y eliminar tanta humedad y alcoholes como
 sea posible. El residuo seco se suspendió en DCM (100 ml) y se
 sometió a sonicación durante aproximadamente 1 h, para dispersar
 todos los trozos sólidos. Se obtiene una suspensión de sólido
 fino. Se enfría hasta 0°C, se filtró sobre Buchner, y se lavó el
 25 sólido con DCM (30 ml) y se secó al vacío.

El residuo se trató con KOH 1M (40 ml), se sometió a sonicación hasta que el sólido se dispersa bien, y se filtró sobre un embudo de vidrio sinterizado. Finalmente, el sólido se disolvió en DCM (450 ml) y MeOH (50 ml), se lavó con una mezcla
 5 de NaF acuoso saturado (250 ml), agua (500 ml) e iPrOH (250 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó al vacío para proporcionar la amida del ácido 4-{8-[4-((1S,4S)-5-Isopropil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-fenilamino]-
 [1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-furan-2-carboxílico (2.34 g)
 10 en forma de un sólido de color amarillo amarronado.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.76 (s, 1 H); 8.74 (s, 1 H); 8.69 (d, 1 H); 8.13 (s, 1 H); 7.93 (ancho s, 1 H); 7.86 (d, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.54 (ancho s, 1 H); 6.59 (d, 2 H); 4.31 (d, 1 H (iPrOH)); 4.25 (s, 1.1 H); 3.78 (m, 1 H (iPrOH)); 3.69 (s, 1 H); 3.30
 15 (H₂O); 3.16 (d(d), 1 H); 3.00 (d(d), 1 H); 2.50 (DMSO); 2.42-2.37 (m, 2 H); 1.81 (s, 2 H); 1.04 (d, 7 H) (i-PrOH); 0.95 (2 d, 6 H).

Compuesto 3: 4-{8-[4-((1S,4S)-5-ter-Butil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-furan-2-carboxamida

20

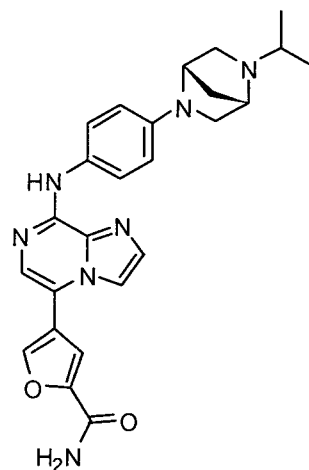


25

Este compuesto se puede preparar de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2 anterior utilizando los intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.27 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (ancho s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.58 (ancho s, 1H), 6.55 (d, 2H), 3.40-3.36 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 4H), 1.72-1.70 (d, 1H), 1.63-1.60 (d, 1H), 0.97 (s, 9H); m/z: M+H⁺ (473.1; 100%).

Compuesto 4: 4-{8-[4-((1S,4S)-5-Isopropil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxamida



Este compuesto se puede preparar de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2 utilizando los correspondientes intermediarios descritos anteriormente.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.33 (s, 1H), 8.45 (s,

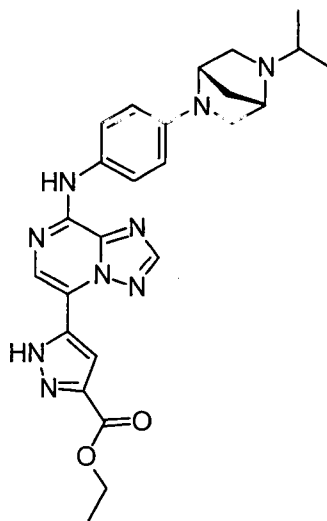
1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (brs, 1H), 7.75-7.72 (m, 3H), 7.62 (d, 2H), 7.59 (brs, 1H), 6.58 (d, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.43-2.38 (m, 2H), 1.81 (s, 2H), 0.98 (d, 3H), 0.92 (d, 3H); m/z: M+H⁺
5 (458; 100%).

Compuesto 5: 5-{8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil-amino)-

[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

Etapas 1: 5-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-
10 [1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxilato
de etilo

15

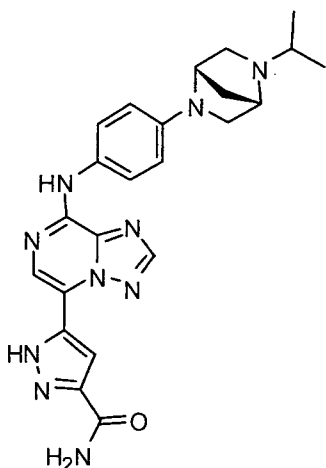


20

Una mezcla de 5-(tributylestanil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (109.0 mg, 0.25 mmoles) (*Heterocycles*, 1992, 813-818), (5-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-8-il)-[4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-
25 fenil]amina (163.0 mg, 0.38 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (27.0 mg,

0.04 mmoles) en THF (3 ml) se lleva a reflujo durante 18 horas. Luego del retorno a temperatura ambiente, se removió el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/7N NH₃ en metanol (97/3) proporciona el compuesto del título (35.0 mg, 28%).

Etapa 2: 5-{8-(4-((1*S*,4*S*)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]-triazol[1,5-*a*]pirazin-5-il}-1*H*-pirazol-3-carboxamida



15

Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa previa (30.0 mg, 0.06 mmoles), cloruro de amonio (200 mg) e hidróxido de amonio (2 ml) en metanol (12 ml) se calentó a 85°C durante 18 horas. Luego del retorno a temperatura ambiente, se removieron los solventes bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/7N NH₃ en metanol (95/5) proporciona el compuesto del título (20.0 mg, 71%).

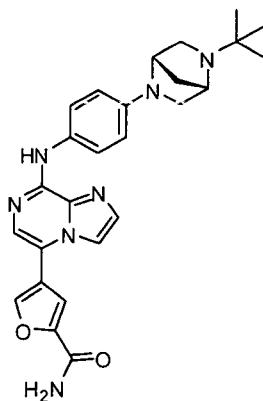
20

25

NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14.01 (ancho s, 1H); 9.83 (s, 1H); 8.73 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.14 (ancho s, 1H); 7.78-7.75 (m, 3H); 7.32 (ancho s, 1H); 6.64-6.62 (m, 2H); 4.65 (s, 1H); 4.35 (s, 1H); 3.21-3.19 (m, 1H); 3.04-3.02 (m, 1H); 2.54 (s, 1H); 2.45-2.41 (m, 2H); 1.84-1.82 (m, 2H); 1.01 (2d, 6H); m/z: 459 (M+H) $^+$.

Compuesto 6: 4-{8-(4-((1S,4S)-5-ter-butil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-fenil-amino)imidazo[1,2-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxamida

10



15

Este compuesto se puede preparar de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describe para el Compuesto 2 utilizando los correspondientes intermediarios descritos anteriormente.

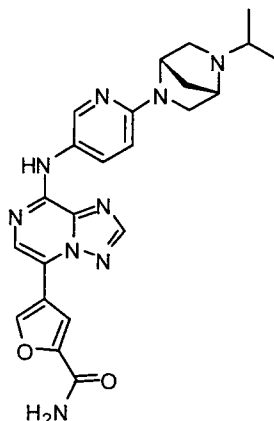
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.33 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.99 (ancho s, 1H); 7.72-7.70 (m, 3H); 7.62-7.59 (m, 3H); 6.56-6.54 (m, 2H); 4.28 (s, 1H); 4.67 (s, 1H); 3.91-3.76 (m, 4H); 1.73 (d, 1H); 1.65 (d, 1H); 0.98 (s, 9H); m/z: 472 (M+H) $^+$.

25

Compuesto 7: 4-{8-(6-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxamida

5



10

Este compuesto se puede preparar de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2 utilizando los intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

15

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.94 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.74 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.03-7.99 (m, 2H); 7.90 (s, 1H); 7.59 (ancho s, 1H); 6.58 (d, 1H); 4.58 (s, 1H); 3.76 (s, 1H); 3.49 (d, 1H); 3.31-3.29 (m, 1H); 3.06 (d, 1H); 2.51-2.48 (m, 1H); 2.39 (d, 1H); 1.86-1.83 (m, 2H); 0.98 (2d, 6H); m/z: 460 ($M+H$) $^+$.

20

Compuesto 8: 4-{8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil-amino)imidazo[1,2-a]pirazin-5-il}-1H-piridin-2-ona

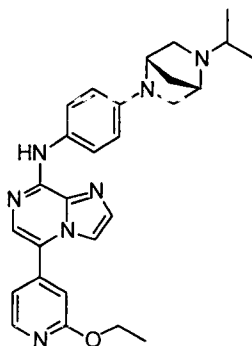
Etapas: 5-(2-etoxipiridin-4-il)-N-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-

25

88

il) fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina

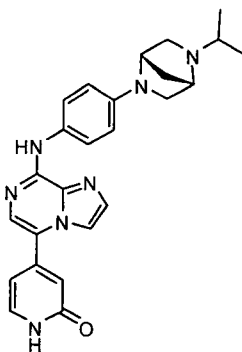
5



Este compuesto se puede preparar de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2 utilizando los intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

Etapas 2: 4-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil-amino)imidazo-[1,2-a]-pirazin-5-il)-1H-piridin-2-ona

15



20

Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa previa (135.0 mg, 0.29 mmoles) y clorhidrato de piridina (332.0 mg, 2.90 mmoles) se calentó hasta 120°C durante 18 horas. Luego del retorno a temperatura ambiente, el producto en bruto se disolvió en metanol, cargado en seco sobre

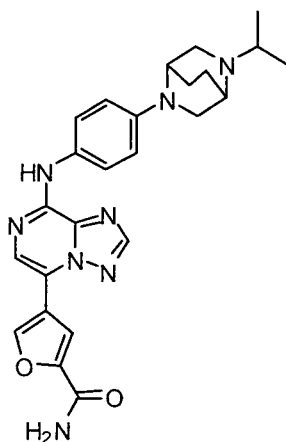
25

sílice. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/7N NH₃ en metanol (96/4) proporciona el compuesto del título (46.0 mg, 36%).

5 NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12.51 (ancho s, 1H); 8.00 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.64-7.59 (m, 4H); 7.50-7.48 (m, 1H); 6.86 (s, 1H); 6.60-6.59 (m, 2H); 6.55-6.53 (m, 1H); 4.20 (s, 1H); 3.81 (s, 1H); 3.49-3.41 (m, 2H); 3.21-3.18 (m, 1H); 2.51-2.49 (m, 2H); 2.05-2.03 (m, 1H); 1.97-1.95 (m, 1H); 1.07
10 (d, 3H); 1.02 (d, 3H); m/z: 442 (M+H)⁺.

Compuesto 9: 4-{8-(4-(5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)fenilamino) [1,2,4]-triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-furan-2-carboxamida

15



20

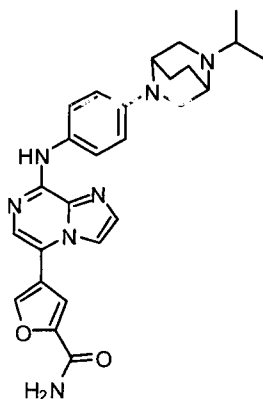
Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2 utilizando los intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.80 (s, 1H); 8.78 (s,

1H); 8.73 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.98 (ancho s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.76 (d, 2H); 7.59 (ancho s, 1H); 6.68 (d, 2H); 3.92-3.91 (m, 1H); 3.58 (d, 1H); 3.22-3.19 (m, 2H); 2.96-2.94 (m, 2H); 2.71-2.68 (m, 1H); 1.94-1.76 (m, 3H); 1.60-1.59 (m, 1H);
5 1.04 (2d, 6H); m/z: 473 (M+H)⁺.

Compuesto 10: 4-{8-(4-(5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxamida

10



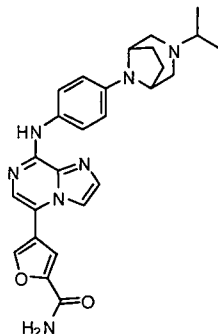
15

Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2 utilizando los intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.23 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.86 (ancho s, 1H); 7.68-7.64 (m, 3H); 7.55-7.52 (m, 2H); 7.47 (ancho s, 1H); 6.59 (m, 2H); 3.79 (s, 1H); 3.48-3.45 (m, 1H); 3.11-3.08 (m, 2H); 2.84-2.82 (m, 2H); 2.59-2.57 (m, 1H); 1.83-1.74 (m, 3H); 1.67-1.65 (m, 1H); 0.94
25 (2d, 6H); m/z: 472 (M+H)⁺.

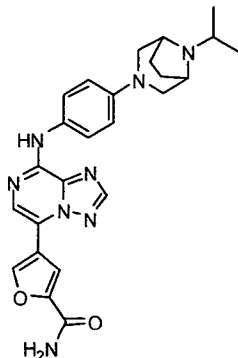
Compuesto 11: 4-{8-(4-(3-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2 utilizando los intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.29 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.86 (ancho s, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.69 (s, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.47 (ancho s, 1H); 6.73 (d, 2H); 4.13-4.11 (m, 2H); 2.47-2.36 (m, 5H); 1.78-1.73 (m, 4H); 0.84 (2d, 6H); m/z : 472 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 12: 4-{8-(4-(8-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenilamino)[1,2,4]-triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxamida



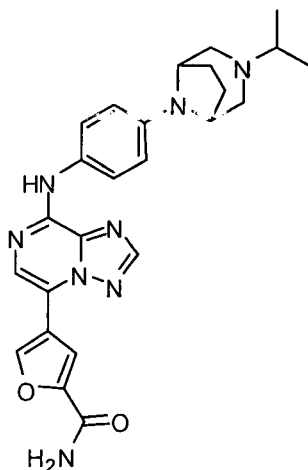
Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2 utilizando los intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.79 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 8.64 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.93-7.91 (ancho s, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.53-7.51 (ancho s, 1H); 6.74 (d, 2H); 4.07-4.04 (m, 1H); 3.51-5.48 (m, 2H); 3.10-3.09 (m, 2H); 2.77-2.75 (m, 2H); 1.76-1.74 (m, 2H); 1.59-1.57 (m, 2H); 0.96
10 (2d, 6H); m/z: 473 (M+H) $^+$.

Compuesto 13: 4-{8-(4-(3-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenilamino) [1,2,4]-triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxamida

15

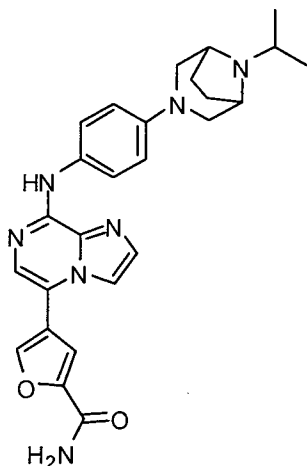
20



Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2 utilizando los intermediarios correspondientes descritos
25 anteriormente.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.84 (s, 1H); 8.76 (d, 2H); 8.19 (s, 1H); 7.99 (ancho s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.79 (d, 2H); 7.59 (ancho s, 1H); 6.86 (d, 2H); 4.22-4.25 (m, 2H); 2.56-2.47 (m, 5H); 1.89-1.84 (m, 4H); 0.95 (2d, 6H); m/z: 473 (M+H) $^+$.

Compuesto 14: 4-{8-(4-(8-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxamida



10

15

Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2 utilizando los intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

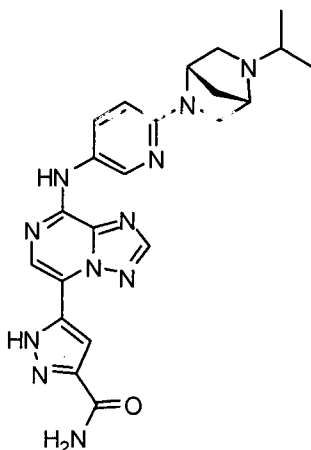
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.42 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.96 (ancho s, 1H); 7.81-7.79 (m, 2H); 7.73 (s, 1H); 7.63-7.61 (m, 2H); 7.57 (ancho s, 1H); 6.80-6.78 (m, 2H); 3.55-3.53 (m, 2H); 3.34-3.31 (m, 2H); 2.83-2.80 (m, 2H); 2.53-2.51 (m, 1H); 1.82-1.81 (m, 2H); 1.66-1.64 (m,

25

2H); 1.04 (2d, 6H); m/z: 472 (M+H)⁺.

Compuesto 15: Amida del ácido 5-{8-(6-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

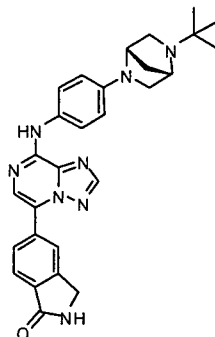


Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2 utilizando los intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14.04 (ancho s, 1H); 10.06 (s, 1H); 8.79 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.04-8.02 (m, 2H); 7.74 (ancho s, 1H); 7.69 (ancho s, 1H); 6.59-6.57 (m, 1H); 4.58 (s, 1H); 3.76 (s, 1H); 3.49-3.42 (m, 1H); 3.35-3.31 (m, 1H); 3.08-3.06 (m, 1H); 2.49-2.42 (m, 2H); 1.84-1.83 (m, 2H); 0.98 (d, 3H); 0.79 (d, 3H); m/z: 460 (M+H)⁺.

Compuesto 16: 5-{8-(4-((1S,4S)-5-ter-butil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol-[1,5-a]pirazin-5-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

5

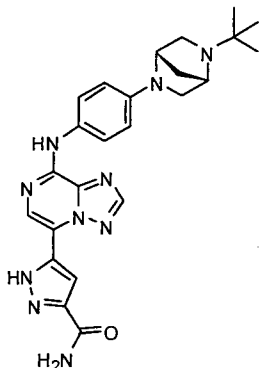


Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo
10 procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2 utilizando
los intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.38 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.02-7.95 (m, 2H); 7.84 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.52 (d, 2H); 6.62 (d, 2H); 6.25 (ancho s, 1H); 4.56 (s, 2H); 4.27 (s, 1H); 3.71 (s, 1H); 3.50-3.48 (m, 1H); 3.15-3.10 (m, 2H); 2.88-2.86 (m, 1H); 1.83-1.81 (m, 2H); 1.05 (s, 9H); m/z : 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 17: Amida del ácido 5-{8-(4-((1S,4S)-5-ter-butil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil-amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-1H-pirazol-3-carboxílico

20

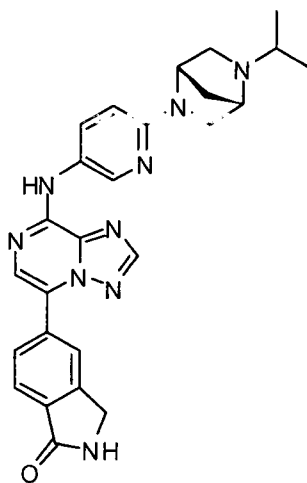


25

Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2 utilizando los intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.82 (ancho s, 1H); 9.70 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.65 (ancho s, 1H); 7.65-7.62 (m, 3H); 7.37 (ancho s, 1H); 6.51-6.49 (m, 2H); 4.24 (s, 1H); 3.62 (s, 1H); 3.36-3.35 (m, 1H); 2.83-2.77 (m, 3H); 1.64-1.57 (m, 2H); 0.92 (s, 9H); m/z: 473 (M+H) $^+$.

10 **Compuesto 18: 5-{8-(6-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

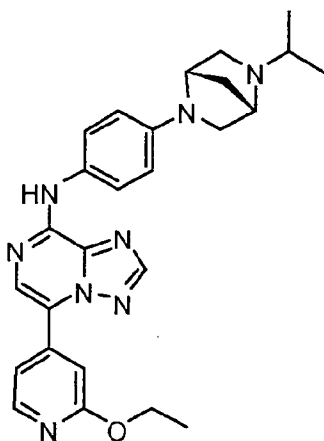


Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2 utilizando los intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.89 (s, 1H); 8.61 (s,

1H); 8.59 (ancho s, 1H); 8.49-8.47 (m, 1H); 8.11 (s, 1H);
 7.99-7.95 (m, 2H); 7.85 (s, 1H); 7.74-7.72 (m, 1H); 6.49-6.47
 (m, 1H); 4.48 (s, 1H); 4.41 (s, 2H); 3.65 (s, 1H); 3.41-3.39
 (m, 1H); 3.20-3.18 (m, 1H); 2.97-2.95 (m, 1H); 2.40-2.38 (m,
 5 1H); 2.28-2.26 (m, 1H); 1.74-1.72 (m, 2H); 0.93 (d, 3H); 0.86
 (d, 3H); m/z: 482 (M+H)⁺.

**Compuesto 19: 5-(2-etoxipiridin-4-il)-N-(4-
 ((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-
 il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-amina**

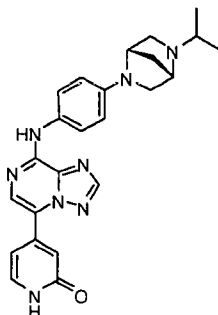


Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo
 procedimiento descrito para el compuesto 2 utilizando los
 intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

¹H NMR (400 MHz, OMSO-d₆): δ 8.37 (s, 1H); 8.28 (d,
 1H), 7.92 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.61 (d, 2H), 7.42-7.38 (m,
 2H), 6.63 (d, 2H); 4.46-4.42 (q, 2H), 4.22 (s, 1H); 3.85 (s,
 1H); 3.43-3.40 (m, 2H); 3.24-3.22 (m, 1H); 2.55-2.53 (m, 2H);
 2.03-1.99 (m, 2H); 1.42 (t, 3H); 1.08 (d, 3H); 1.04 (d, 3H);
 25 m/z: 471 (M+H)⁺.

Compuesto 20: 4-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-yl)piridin-2(1H)-ona

5

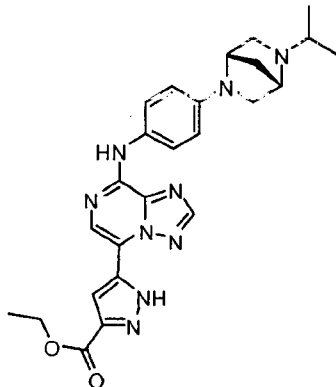


Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo
10 procedimiento descrito para el compuesto 2 utilizando los
intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 12.99 (broad s, 1H); 8.37 (s, 1H); 7.95-7.93 (m, 2H); 7.63 (d, 2H); 7.49 (d, 1H); 7.30 (s, 1H); 6.92 (d, 1H); 6.63 (d, 2H); 4.21 (s, 1H); 3.82 (s, 1H); 3.42-3.37
15 (m, 2H); 3.22-3.19 (m, 1H); 2.56-2.50 (m, 2H); 2.06-2.04 (m, 1H); 1.87-1.76 (m, 1H); 1.07 (d, 3H); 1.03 (d, 3H); m/z : 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 21: 5-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-yl)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

20



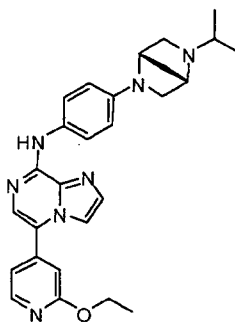
25

La preparación de este compuesto se describe en la etapa 1 hacia el compuesto 5 utilizando los intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.53 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.64 (d, 2H); 7.39 (s, 1H); 6.62 (d, 2H); 4.47 (q, 2H); 4.21 (s, 1H); 3.81 (s, 1H); 3.41-3.36 (m, 2H); 3.20-3.18 (m, 1H); 2.54-2.49 (m, 2H); 2.04-2.02 (m, 1H); 1.96-1.94 (m, 1H); 1.42 (t, 3H); 1.07 (d, 3H); 1.03 (d, 3H); m/z: 488 (M+H) $^+$

10 **Compuesto 22: 4-{8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)fenil-amino)imidazo[1,2-a]pirazin-5-il}-1H-piridin**

15



La preparación de este compuesto se describe en la etapa 1 hacia el compuesto 8 utilizando los intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.50 (s, 1H); 8.33 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.78-7.70 (m, 2H); 7.57 (s, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.10 (s, 1H); 6.62 (d, 2H); 4.42 (q, 2H); 4.27 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.42-2.96 (m, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.41 (t, 3H); 1.04 (d,

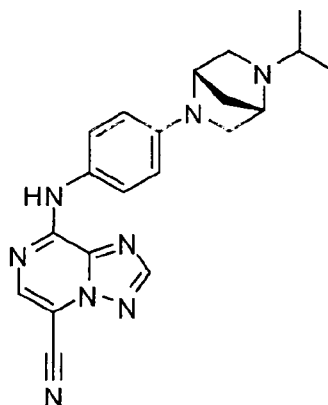
3H), 0.96 (d, 3H); m/z 470 (M+H)⁺

Compuesto 23: 3-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-

5 **carboxamida**

Etapa 1: 8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirazin-5-carbonitrilo

10

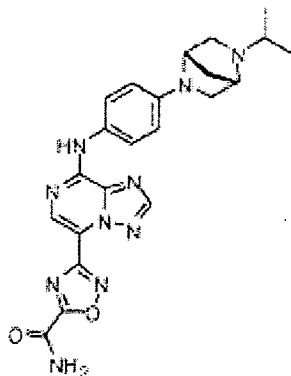


15

Se cargó un tubo sellado con (5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pirazin-8-il)-[4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)fenilamina (compuesto 2, etapa 1) (0.30 g, 0.70 mmoles), ferrocianuro de potasio (0.13 g, 0.35 mmoles), carbonato de sodio (0.037 g, 0.35 mmoles), yoduro de potasio (0.058 g, 0.35 mmoles), tetrafluoroborato de cobre (II) hidratado (0.36 g, 1.05 mmoles), DMA (5 ml) y N,N- dimetiletilenodiamina (340 μ l, 3.15 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 18 horas. Después de
25 regresar a temperatura ambiente, la reacción se dividió entre

acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , filtraron y evaporaron. La purificación del residuo por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/7N de NH_3 en metanol (99/1) dio el compuesto del título.

Etapa 2: 3-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida



15

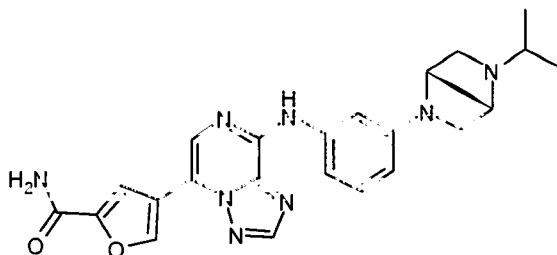
Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa anterior (26.0 mg, 0.07 mmoles), DIPEA (12 μl , 0.07 mmoles) e clorhidrato de hidroxilamina (5 mg, 0.07 mmoles) en etanol (300 μl) se calentó a 85°C durante 18 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, el solvente se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en piridina (400 μl). La solución se enfrió a 0°C y se agregó cloruro de etil oxalilo (24 μl , 0.21 mmoles) y después la reacción se calentó a 70°C

25

por 2 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, se agregó agua helada y se dejó agitar por 30 min. Se agregó DCM (5 ml) y la fase acuosa se extrajo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , filtraron y evaporaron. La purificación del residuo por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/7N NH_3 en metanol (99/1 a 98/2) dio el compuesto del título.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.64 (d, 2H); 7.10 (s, 1H); 6.63 (d, 2H); 6.08 (s, 1H); 4.22 (s, 1H); 3.83 (s, 1H); 3.42-3.39 (m, 2H); 3.22-3.19 (m, 1H); 2.54-2.51 (m, 2H); 2.04-2.02 (m, 1H); 1.95-1.90 (m, 1H); 1.08 (d, 3H); 1.03 (d, 3H); m/z: 461 (M+H) $^+$.

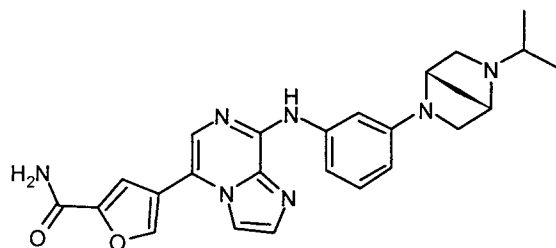
Compuesto 24: 4-(8-(3-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-yl)furan-2-carboxamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2 utilizando los intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

NMR δ ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 9.71 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.24 (d, 1H),
 5 3.16 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.44-2.39 (m, 2H), 1.76 (s, 2H), 0.92 (d, 3H), 0.89 (d, 3H);

Compuesto 25: 4-(8-(3-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)fenilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-5-yl)furan-2-carboxamida



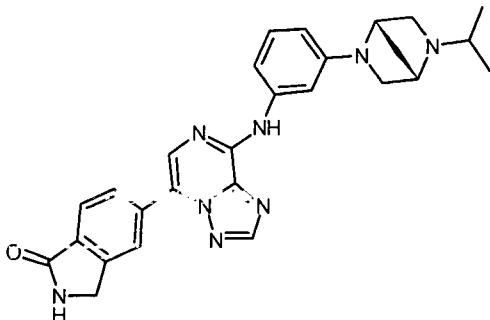
10

15 Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2 utilizando los intermediarios correspondientes descritos anteriormente.

NMR δ ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 9.23 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (brs, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (brs, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.64 (s, 1H),
 20 3.32 (d, 1H), 3.14 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.36-2.32 (m, 2H), 1.75 (s, 2H), 0.92 (d, 3H), 0.85 (d, 3H);

Compuesto 26: 5-(8-(3-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-yl)isoindolin-1-ona

5

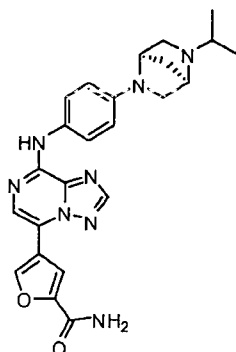


Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo
 10 procedimiento tal como se describió para el Compuesto 2
 utilizando los intermediarios correspondientes descritos
 anteriormente.

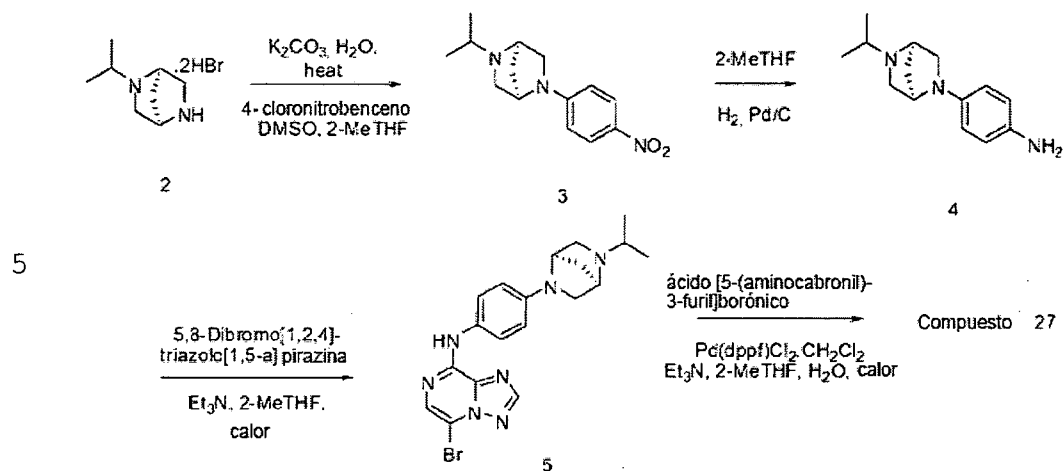
NMR δ ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 9.87 (s, 1H), 8.71 (m,
 2H); 8.24 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.81 (m, 1H),
 15 7.43 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.37 (m, 1H); 4.50 (s,
 2H); 4.25 (s, 1H); 3.74 (s, 1H); 3.44 (m, 1H), 3.21 (m, 1H);
 3.03 (m, 1H); 2.43-2.46 (m, 2H); 1.85 (s, 2H); 0.96 (d, 6H);

Compuesto 27: 4-[8-({4-[(1R,4R)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]fenil}amino) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-yl]-2-furamida

20



25



Etapa 1: (1R,4R)-2-Isopropil-5-(4-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (3)

A una mezcla de dibromhidrato de (1R,4R)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (2); 3.0 g, 9.9 mmoles), 4-cloronitrobenceno (1.7 g, 11 mmoles), dimetilsulfóxido (6.2 ml), agua de la llave (2.5 ml) se agregó K_2CO_3 sólido (1.7 g; mmoles; evolución de gas). La suspensión resultante se calentó a $50^\circ C$, después de lo cual se agregó 2-MeTHF (0.5 ml) y más K_2CO_3 sólido (1.9 g; mmoles). La temperatura de reacción se aumentó a $125^\circ C$ y el contenido del reactor se mantuvo a esta temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después de lo cual se agregó agua de la llave (25 ml). La extracción de la mezcla acuosa con acetato de etilo (3 x 30 ml) y la concentración de los extractos orgánicos combinados al vacío dio un residuo sólido, que se volvió a disolver en MTBE caliente (300 ml). La solución caliente se filtró para

remover los sólidos residuales y se concentró al vacío para formar el crudo (2). La purificación se logró dividiendo el material crudo entre acetato de etilo (70 ml) y ácido clorhídrico diluido (pH 1; 250 ml), separando las capas, lavando la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 y 2 x 100 ml), extracción de las capas orgánicas combinadas con ácido clorhídrico diluido (pH 1; 100 ml), basificación de las capas acuosas combinadas con 10 N de NaOH acuoso a un pH de 10, extracción de la capa acuosa alcalina con MTBE (2 x 200 ml) y acetato de etilo (2 x 200 ml), secado sobre Na₂SO₄ y concentración al vacío para dar un sólido blanco. Este sólido se volvió a saturar en heptano/MTBE 1.1 v/v (20 ml), la suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con heptano/MTBE 1:1 v/v (20 ml) y se secó al aire para dar (3) como un sólido blanco. Pureza-LC: 99.3% de área.

Etapas 2: 4-[(1R,4R)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]anilina (4)

Una solución de 3 (1.6 g; 6.1 mmoles) en 2-MeTHF (25 ml) se agitó bajo 1 bar de atmósfera de hidrógeno en la presencia del catalizador Pd/C (10% Degussa tipo E101 NE/W; 0.1 g) a 30°C por un período de 3 horas. El catalizador se filtró sobre un lecho de Dicalite 478 y la torta de filtro se lavó con 2-MeTHF (2 x 10 ml). El filtrado se concentró al vacío a un volumen de 25 ml y la solución resultante se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 3: 5-Bromo-N-{4-[(1R,4R)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirazin-8-amina (5)

A la solución obtenida en la etapa 2 se agregó 5,8-
 5 dibromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirazina (1.6 g; 5.8 mmoles) y
 trietilamina (3.4 ml). La mezcla resultante se calentó a
 reflujo por 70 horas, después de lo cual el contenido del
 reactor se enfrió y se filtró para eliminar los sólidos. La
 torta de filtro se lavó con 2-MeTHF (2 x 5 ml) y el filtrado
 10 se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 4: Compuesto 27 4-[8-({4-[(1R,4R)-5-Isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirazin-5-il]-2-furamida (6)

A la solución obtenida en la etapa 3 se agregó 2-
 15 MeTHF (5 ml), agua de la llave (6.5 ml), ácido [5-(aminocarbonil)-3-furil]borónico (1.3 g; 8.6 mmoles), y
 Pd(dppf)₂Cl₂ (0.26 g; 0.3 mmoles). La mezcla resultante se
 desgasificó 5 veces por medio de un ciclo de vacío/purga con
 nitrógeno y se calentó a 80°C por 6 horas. El contenido del
 20 reactor después se enfrió a temperatura ambiente, se agregó
 1,2-diamino-propano (2 ml), la suspensión resultante se
 filtró (lento!), y la torta de filtro se lavó con 2-MeTHF (6
 x 5 ml) para obtener el compuesto crudo 27 como un sólido
 verde. El material crudo se volvió a impregnar en metanol (15
 25 ml), filtró, y la torta de filtro se lavó con metanol (5 ml).

La torta de filtro después se mezcló con agua/ácido acético (pH 1; aprox. 50 ml), la suspensión resultante se filtró hasta que se obtuvo un filtrado transparente, y la torta de filtro se lavó con agua hasta que el líquido de lavado se hizo incoloro. El filtrado combinado y los líquidos de lavado se concentraron al vacío a 50°C para eliminar el agua, el residuo se eliminó con 2-propanol (dos veces) y tolueno (tres veces) y posteriormente se absorbió en metanol (70 ml) y tolueno (5 ml). A la suspensión resultante se agregó 1,2-diaminopropano (2 ml) y dppe (0.08 g; 0.2 mmoles), después de lo cual continuó la agitación durante la noche. El producto purificado se aisló por filtración, lavado de la torta de filtro con metanol hasta que el líquido de lavado se hizo amarillo pálido, seguido por lavado con acetato de etilo, y secado a 40°C al vacío para el compuesto 27 como un sólido amarillo. Pureza LC 98.6% del área. LC-MS: m/z = 459 (100) [M+H]⁺.

Condiciones de Purificación y Caracterización

De modo rutinario, después de la síntesis todos los compuestos pueden purificarse utilizando HPLC de fase reversa utilizando un sistema de HPLC de Gilson preparativo (bomba 322, detector 155 UV/VIS, 215 manipulador líquido). El Gilson 215 actúa tanto como auto-demostrador como colector de fracciones. Los compuestos también se pueden purificar mediante cromatografía de vaporización instantánea sobre gel

de sílice.

Los compuestos se caracterizan mediante la espectrometría de masa utilizando una instrumentación cuadripolar simple con una fuente de electroaspersión.

5 **Ejemplos Biológicos**

Ejemplo 1: Ensayo MAPKAP-K5

Las reacciones de MAPKAP-K5 se realizan en formato de *FlashPlate* utilizando 0.1 ó 0.2 μCi ^{33}P -ATP; 0.6 μM ATP; 1mU MAPKAP-K5; sustrato peptídico 3 μM MAPKAP-K5, incubado a
10 temperatura ambiente durante 30 minutos.

Ensayo de *Flashplate*:

La reacción cinasa MAPKAP-K5 se realiza en una placa de polipropileno de 384 cavidades (Matrix Technologies) y luego se transfiere a una *flashplate* (placa de vaporización
15 instantánea) recubierta de estreptavidina de 384 cavidades (Perkin-Elmer). A las cavidades que contienen 2 μl de compuesto de ensayo o inhibidor estándar, se agregaron 13 μl de mezcla de Enzima o diluyente utilizando un Hydra (Robbins Scientific). Las reacciones comienzan mediante la adición de
20 10 μl de [2.5x] cóctel de sustrato utilizando un Multidrop (Thermo-Labsystems), para proporcionar las concentraciones finales en el ensayo de:

1mU MAPKAP-K5

Sustrato peptídico 3 μM MAPKAP-K5

25

0.6 μM ATP

0-004 μCi [^{33}P]- γ -ATP/ μl

Regulador de pH de reacción 1x

Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las reacciones se terminaron mediante la
5 adición de 25 μl de EDTA (50 mM) a cada cavidad utilizando un Micro-fill (Biotek). Las reacciones se transfirieron a una placa de vaporización instantánea con recubierta estreptavidina utilizando un sistema robótico Zymark. Las placas se incubaron durante 60 minutos a temperatura
10 ambiente. Todas las cavidades se lavaron 3 veces con 100 μl de solución salina amortiguada con fosfato utilizando una lavadora de placa Tecan. Se determina la radioactividad mediante conteo de centelleo de la placa de vaporización instantánea (cavidades vacías) sobre un TopCount Packard.

15 *Mezcla de Enzima:*

Enzima

50 mM de Tris HCl (pH 7.5)

0.1 mM de EGTA

2 mM de DTT

20 1 mg/ml de BSA

Regulador de pH de Reacción:

50 mM de Tris HCl (pH 7.5)

0.1 mM de EGTA

10 mM de Acetato de Magnesio

25 2 mM de DTT

Ejemplo 2. Desarrollo de un ensayo para la identificación de reguladores de la expresión de MMP1 mediante fibroblastos sinoviales primarios activados.

Para identificar los compuestos que disminuyen la actividad que degrada la ECM de las células, la actividad que degrada la ECM de las células se puede inducir para permitir la apropiada detección de esta actividad, y para lograr una lectura más clara. En el contexto de la RA, las células de elección son los fibroblastos sinoviales de mamífero y los activadores que se pueden utilizar para inducir la actividad que degrada la ECM son las citocinas relevantes en el campo de la artritis: por ejemplo TNF- α , IL1 β , IL6, OSM, IL17, y MIF1- α . Esta lista no es completa debido a la plétora de citocinas potencialmente involucradas en la patogénesis de la RA (Smolen y Steiner, 2003). Para preparar un ensayo *in vitro* que sea tan cercano como sea posible a la complejidad de la patología, el activador aplicado debe ser una mezcla de factores generados mediante las células que producen citocinas de contacto relevantes en el campo de la artritis, tales como los monocitos, macrófagos, células T y células B, con un activador. Las células que producen citocinas responderán al contacto mediante la producción de una mezcla compleja e imparcial de factores. Si la célula que produce citocina también se halla en un *pannus*, y la citocina aplicada para producir este activador se halla en el líquido

sinovial de los pacientes con artritis reumatoide, la mezcla de factores finalmente producidos contendrá parte de los factores que se encuentran presentes en las articulaciones de los pacientes con artritis.

5 Principio del 'ensayo MMP'

Las Metaloproteasas de la matriz (MMPs) poseen varios roles fisiológicos, como por ejemplo la maduración de otras proteasas, factores de crecimiento, y la degradación de los componentes de la matriz extracelular. MMP1 es uno de los
10 miembros de la familia de MMP que es capaz de degradar el colágeno nativo, el componente principal del hueso y el cartílago. La expresión incrementada de MMP1 mediante los fibroblastos sinoviales (SFs) es diagnóstico del progreso de la enfermedad artrítica y es predictiva de procesos erosivos
15 en la articulación (Cunnane et al., 2001). La expresión de MMP1 mediante SFs se puede incrementar mediante la activación de SFs con activadores relevantes para la artritis reumatoide, como citocinas tipo TNF- α o IL1 β (Yreakos et al., 2003). En conjunto, la medición de los niveles de MMP1
20 producido mediante SFs activados es una lectura que es altamente relevante en el contexto de la RA como este evento refleja el nivel de activación de SFs hacia un fenotipo erosivo como se observa en el *pannus*. Si una expresión reducida de un blanco fármaco candidato en los SFs activados
25 conduce a la reducción de la expresión de MMP1 mediante estas

células, el fármaco objetivo luego se prueba para involucrarse en la regulación de la expresión de MMP1 y por lo tanto se considera relevante para el desarrollo de estrategias terapéuticas para el tratamiento de RA.

5 En los siguientes ejemplos, el desarrollo de un ensayo, se refiere adicionalmente como 'ensayo MMP', monitorea la producción de MMP1 mediante los fibroblastos sinoviales (SFs) en respuesta a los diversos activadores activantes (Ejemplo 2.1). El uso de este ensayo luego se describe para la validación de los productos génicos que son
10 considerados fármacos objetivos para el desarrollo de terapias para la RA (Ejemplo 2.2). La validación de fármacos objetivos se realiza utilizando adenovirus recombinantes, referidos adicionalmente como virus *knock-down* o Ad-siARNs,
15 que median la expresión en células de shARN's que reducen la expresión de los niveles de los genes apuntados mediante un mecanismo basado en ARNi (ARN de interferencia) (véase WO 03/020931). La identificación de los compuestos que modulan la actividad de objetivos fármacos validados luego se describe en
20 la Tabla 3. El uso del 'ensayo MMP' para la prueba de los compuestos que modulan la actividad de los fármacos objetivos identificados se describe adicionalmente a continuación.

Ejemplos de Ensayo

Virus de control utilizados:

25 Los virus de control utilizados en estos estudios

se enumeran a continuación. Los adenovirus dE1/dE2A se generan de estos plásmidos adaptadores mediante la co-transfección del plásmido ayudante pWEAd5AflII-rITR.dE2A en células de empaque PER.E2A, tal como se describe en WO99/64582.

Virus de control negativos:

Ad5-eGFP_KD:	Secuencia	objetivo:
GCTGACCCTGAAGTTCATC (SEC ID NO: 1).	Clonado utilizando sitios SapI en el vector y virus generados como se describe en WO03/020931.	

Ad5-Luc_v13_KD:	Secuencia	objetivo
GGTTACCTAAGGGTGTGGC (SEC ID NO: 2).	Clonado utilizando sitios SapI en el vector y virus generados como se describe en WO03/020931.	

15	Ad5-M6PR_v1_KD:	Secuencia	objetivo
	CTCTGAGTGCAAGTGAAATC (SEC ID NO: 3).	Clonado utilizando sitios	
	Sap1 en el vector y virus generados como se describe en		
	WO03/020931.		

Virus de control positivos:

20	Ad5-MMP1_v10_KD:	Secuencia	objetivo
	ACAAGAGCAAGATGTGGAC (SEC ID NO: 4).	Clonado utilizando sitios	
	Sap1 en el vector y virus generados como se describe en		
	WO03/020931.		

Virus utilizados para la validación objetivo:

25	Ad5-MAPKAPK5 v13 KD:	Secuencia	objetivo
----	----------------------	-----------	----------

CGGCACTTTACAGAGAAGC (SEC ID NO: 5). Clonado utilizando sitios SapI en el vector y virus generados como se describe en WO03/020931.

Ad5-MAPKAPK5_v12_KD: Secuencia objetivo

5 ATGATGTGTGCCACACACC (SEQ ID NO: 6). Clonado utilizando sitios SapI en el vector y virus generados como se describe en WO03/020931.

Ejemplo 2.1: Desarrollo del ensayo MMP

Se desarrolló un formato ELISA de 384 cavidades para la medición de MMP1. Se ensayaron varios anticuerpos primarios, así como también varios protocolos de ELISA. El protocolo siguiente se desarrolla y valida para medir los niveles de MMP1 en el sobrenadante de SF en placas de 384 cavidades: placas blancas Lumitrac 600 de 384 cavidades (Greiner) se recubren con 2 µg/ml de anticuerpo MAB1346 anti-MMP1 (Chemicon). El anticuerpo se diluyó en buffer 40 (1.21 g de base Tris (Sigma), 0.58 g de NaCl (Calbiochem) y 5 ml 10% de NaN₃ (Sigma) en 1 L milliQ de agua y se ajustó hasta pH 8.5). Luego de la incubación durante la noche a 4°C, las placas se lavaron con PBS (80 g de NaCl, 2g de KCl (Sigma), 11.5 g de Na₂HPO₄·7H₂O y 2 g de KH₂PO₄ en 10 L milliQ; pH 7.4) y se bloquea con 100 µl/cavidad buffer Caseína (2% de Caseína (VWR International) en PBS). Al día siguiente, se removió el buffer de caseína de las placas de ELISA y se reemplaza con 50 µl/cavidad de regulador de pH EC (4 g de caseína, 2.13 g

de Na_2HPO_4 (Sigma), 2 g de albúmina bovina (Sigma), 0.69 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Sigma), 0.5 g CHAPS (Roche), 23.3 g de NaCl, 4 ml 0.5 M de EDTA pH 8 (Invitrogen), 5 ml 10% de NaN_3 in 1 L milliQ y se ajusta hasta pH 7.0). Se agregó 0.25 mM DTT (Sigma) a las placas de muestras descongeladas. Luego de la remoción del regulador de pH EC, se transfiere 20 μl de muestra a las placas de ELISA. Luego de la incubación durante la noche a 4°C se lavaron las placas dos veces con PBS y una vez con PBST (PBS con 0.05% de Tween-20 (Sigma)) y se incubaba con 35 μl /cavidad de solución de anticuerpo anti-MMP1 biotinilado (R&D). Este anticuerpo secundario se diluyó en regulador de pH C (0.82 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 4.82 g de Na_2HPO_4 , 46.6 g de NaCl, 20 g de albúmina bovina y 4 ml 0.5M de EDTA pH 8 en 2 L milliQ y se ajusta hasta pH 7.0) a una concentración de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Luego de 2 h de incubación a TA, se lavaron las placas como se describió anteriormente y se incubaron con 50 μl /cavidad de conjugado de estreptavidina-HRP (Biosource). El conjugado de estreptavidina-HRP se diluyó en regulador de pH C a una concentración de 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Luego de 45 min, se lavaron las placas como se describió anteriormente y se incuban durante 5 min con 50 μl /cavidad Sustrato BM Chem ELISA (Roche). Se realiza la lectura sobre un Luminómetro Luminoscan Ascent (Labsystems) con un tiempo de integración de 200 mseg o con un lector Envision (Perkin Elmer).

El incremento de la expresión de MMP1 por los SFs luego del tratamiento con citocinas relevantes en el campo de la RA (TNF- α , IL1 β y OSM) o una combinación de los mismos se muestra en la Figura 2 como barras blancas. Para este experimento, se siembran los SFs en placas de 96 cavidades, 3.000 células/cavidad. 24 h después, se cambia el medio a medio M199 suplementado con 1% de FBS. Un día después del cambio del medio, se agregaron citocinas o sus combinaciones a los cultivos, cada citocina se agregó a una concentración final de 25 ng/ml. 72 h después del agregado de citocina, se recogió el sobrenadante y se procesa en el ELISA MMP1 como se describe en el protocolo proporcionado anteriormente. En paralelo a este experimento, se activan los SFs, utilizando el mismo protocolo, con el sobrenadante de las células THP1 (diluido 2 veces en M199 + 1% de FBS) tratado con las mismas citocinas o combinaciones de citocinas durante 48 h en un medio M199 + 1% FBS. Los niveles de MMP1 para estas muestras se exponen en la Figura 2 como barras grises. La inducción de la expresión de MMP1 mediante SFs activados con los sobrenadantes de las células THP1 tratadas con TNF- α es más fuerte (inducción de >4.5 veces) en comparación con los SFs activados con TNF- α recombinante solo (inducción 3 veces) y casi igual a la inducción de 5 veces obtenida por una mezcla de 3 citocinas purificadas (TNF- α , IL1 β , OSM). Este resultado indica que el sobrenadante de las células THP1

inducidas por TNF- α contiene, además de TNF- α , factores pro-inflamatorios adicionales que activan los SFs hacia la expresión de MMP1. Como un rol de TNF- α en la patogénesis de la RA se valida (bloqueadores de TNF- α tales como Infliximab y Etanercept muestran la misma eficacia en el tratamiento de pacientes con RA) y las células THP-1 son representativas para monocitos/macrófagos presentes en las articulaciones de los pacientes con RA, la mezcla activadora basada en TNF- α preparada mediante el contacto de las células THP-1 con TNF- α contendrán factores presentes en las articulaciones de los pacientes con RA y subsecuentemente es relevante para la RA. Este activador complejo basado en TNF- α , se refiere adicionalmente como el 'activador complejo', se utilizó adicionalmente como base para el 'ensayo MMP'.

La inhibición de la activación de los SF mediante el 'activador complejo' se muestra utilizando dexametasona, un potente agente antiinflamatorio que también reduce fuertemente la artritis inducida por colágeno en roedores (Yang et al., 2004) (Figura 3). La dexametasona se muestra que reduce dependientemente de la dosis las cantidades de MMP1 producidas mediante los SFs activados por el activador complejo. Los SFs se siembran en una densidad de 3000 células/cavidad en placas de 96 cavidades. 24hrs luego del sembrado, se agregaron concentraciones crecientes de dexametasona a las células. Luego de la incubación durante la

noche, se refresca el medio de cada cavidad al sobrenadante de las células THP-1 tratadas con TNF- α (50% diluido en M199 + 0.5% de FBS), y Se agregó la misma concentración de dexametasona como se agregó el día anterior. 48hrs luego del
 5 tratamiento, se recogió el sobrenadante y se sometió ELISA MMP1 descrito anteriormente. El agregado de dexametasona reduce claramente la expresión de MMP1 mediante los SFs, con un valor CI_{50} de aproximadamente 1nM (véase Figura 3). Estos datos muestran que la expresión de MMP1 mediante los SFs
 10 activados se puede reducir mediante el agregado de un inhibidor fisiológicamente relevante y representa una prueba del principio para el 'ensayo MMP'.

Ejemplo 2.2: MAPKAPK5 Modula la Expresión de MMP1 inducida por el 'Activador Complejo' de SF

15 (A) Funciones de Virus Ad-ARNsi para la Expresión MAPKAPK5 Knock Down.

Los adenovirus recombinantes que median la expresión de MAPKAPK5 objetivo de siARN y eGFP se generan de acuerdo con el procedimiento descrito en W003/020931. La
 20 secuencia objetivo utilizada en el adenovirus recombinante es: CGGCACTTTACAGAGAAGC (SEC ID NO: 5) así como también ATGATGTGTGCCACACACC (SEC ID NO: 6). La secuencia objetivo dentro del ARNm eGFP utilizada en el adenovirus recombinante es: GCTGACCCTGAAGTTCATC (SEC ID NO: 1). Estas secuencias se
 25 clonan en el plásmido adaptador utilizando los sitios SapI.

Los adenovirus dE1/dE2A se generan de estos plásmidos adaptadores mediante la co-transfección del plásmido ayudante pWEAd5AflIII-rITR.dE2A en células de empaque PER.E2A, como se describe en WO99/64582.

5 La funcionalidad de un adenovirus que apunta MAPKAPK5 se ensaya de la siguiente manera. Estos adenovirus se utilizaron para infectar los SFs primarios humanos cultivados en platos petri como se explica a continuación. El día 1, se siembran 500.000 SFs por plato petri. Un día más tarde, las células se infectan con Ad5-MAPKAPK5-v13_KD (1.6E9 VP/ml) o Ad5-eGFP-v5_KD (1.3E10 VP/ml) en un MOI de 4000 (basado en los títulos (cantidad de partículas de virus por ml) definido por los virus de Q-rt-PCR). El día 7, se desprenden las células del plato petri de acuerdo con el procedimiento estándar utilizando una solución de EDTA tripsina. La tripsina luego se neutraliza mediante la adición de medio de crecimiento DMEM suplementado con 10% de FBS. Las células luego se recogieron mediante una etapa de centrifugación (1000 rpm, 5 min). Se lisa el precipitado en 100 µl de regulador de pH RIPA fresco (50 mM de Tris pH 7.5, 150 mM de NaCl, 1% de deoxocolato, 1% de Triton X100, 0.1% SDS). Las muestras luego se sometió a sonicación durante 10 segundos. La concentración proteica de las muestras luego se determina utilizando el kit BCA (Pierce, Cat N° 23227) como se describe por el suministrador, utilizando BSA como

estándar. A 30 µg de lisado celular diluido hasta 19.5 µl en regulador de pH RIPA, se agregó 3.5 µl de agente reductor (NuPage agente reductor N°10, Invitrogen NP0004) y 7.5 µl de regulador de pH de muestra (NuPage LDS agente reductor, 5 Invitrogen NP0007). Luego se hierve la muestra de 30 µl durante 5 min y se carga en 10% de gel de poliacrilamida (Invitrogen NP0301). Para permitir la estimación del nivel de proteína *knock-down*, 15 µg, 7.5 µg y 3.75 µg del lisado de las células infectadas Ad5-eGFP-v5_KD también se cargan en el 10 gel. Luego se corre el gel durante 2 horas a 100V en 1x MOPS/SDS NuPage regulador de pH de corrida (Invitrogen NP001). 10µl of estándar Seablue Plus Prestained (Invitrogen LC5925) se utilizó para estimar el tamaño proteico sobre el gel. Las proteínas sobre el gel luego se transfieren en una 15 membrana PVDF (Invitrogen LC2002) mediante un procedimiento *wet blotting* utilizando un regulador de pH de transferencia preparado mediante la mezcla de 100 ml de regulador de pH de transferencia Nupage 20* (NP0006-1), 400 ml de metanol y 1500 ml de Milli Q agua. Antes de la transferencia, la membrana 20 primero se moja en metanol y en regulador de pH de transferencia. La transferencia se realiza a 100V durante 90 minutos. La membrana luego se bloquea durante 30 min empapando en regulador de pH de bloqueo (2% de polvo bloqueador (Amersham, RPN 2109) preparado en PBST (PBS 25 suplementado con 0.1% Tween 20 (Sigma, P1379)). Luego del

bloqueo, se realiza la inmunodetección utilizando un anticuerpo monoclonal de ratón contra MAPKAPK5 (BD Biosciences, Cat N°612080) diluido 250 veces en regulador de pH de bloqueo. Luego de la incubación durante la noche con este anticuerpo primario, la membrana se lavó 3 veces con PBST y se incuba 1 hr con el anticuerpo secundario ((Ig de cabra anti-ratón policlonal, HRP conjugado (DAKO P0447) diluido 50000 veces en regulador de pH de bloqueo. El blot luego se lavó 3 veces en PBST y se realiza la detección con el avance ECL (RPN2109, Amersham) sobre un Kodakimager de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes. El Western Blotting reveló un nivel de expresión bajo de MAPKAPK5 en las células infectadas Ad5-MAPKAPK5-v13_KD en comparación con las células infectadas con el virus control negativo Ad5-eGFP-v5_KD. La comparación con las muestras infectadas Ad5-eGFP-v5_KD diluidas permitió estimar la reducción en la expresión en 2 veces. La carga igual de 30 µg de la muestras se demostró mediante la inmunodetección de β-actina luego de la remoción del anticuerpo MAPKAPK5 mediante un 'procedimiento de separación' (hervor de 5 minutos de la membrana en PBST). La inmunodetección de β-actina se realiza de acuerdo con el método descrito para la detección de MAPKAPK5, pero utilizando un anticuerpo policlonal de cabra contra β-actina (Santa Cruz, Cat N° SC-1615) en una dilución de 1000 veces como anticuerpo primario y un anticuerpo de cabra anti conejo

en una dilución de 50000 veces como anticuerpo secundario. Los resultados de este experimento se proporcionan en la Figura 4. En conjunto, este experimento demostró la funcionalidad de los virus Ad-siARN producidos para reducir los niveles de expresión de MAPKAPK5 en los SFs primarios humanos.

(B) MAPKAPK5 knock-down Ad-ARNsi Reduce la Expresión de MMP1 inducido por SF

La eficacia del virus Ad5-MAPKAPK5-v13_KD en el 'ensayo MMP' se prueba como se explica a continuación. Día 1, SFs (pasaje 9 a 10) se siembran en placas de 96 cavidades en una densidad de 3000 células por cavidad en medio de crecimiento sinovial completo (Cell Applications). Un día después, las células se infectan con cantidades crecientes (3, 6; 9, 12 ó 15 µl) de los siguientes virus: Ad5-eGFP-v5_KD, Ad5-MAPKAPK5-v12_KD, Ad5-MAPKAPK5-v13_KD, Ad5-MMP1-v10_KD. La carga de virus se corrige mediante adición del virus neutral Ad5-Luc-v13_KD para llevar al volumen de virus final en las células a 15µL en cada cavidad. Esta corrección garantiza que el efecto observado no resulte de la carga de virus aplicada a las células. Las células luego se incuban durante 5 días antes de la etapa de activación. Esta etapa involucra el reemplazo, en cada cavidad, del medio de crecimiento por 75 µl de medio M199 suplementado con 25 µl de 'activador complejo'. 48 hrs después de la etapa de

activación, se recogió el sobrenadante y se sometió al ELISA MMP1 como se describe en el Ejemplo 1. Los resultados del experimento se muestran en la Figura 5. La calidad del experimento se demuestra mediante la eficacia del virus Ad-siARN que apunta MMP1. Este virus de control positivo reduce fuertemente la expresión de MMP1 mediante SFs, mientras el virus de control negativo, designado para apuntar la expresión de la luciferasa, no influye en los niveles de expresión de MMP1. Dos virus utilizados para validar el objetivo MAPKAPK5 (Ad5-MAPKAPK5-v12_RD y Ad5-MAPKAPK5-v13) también conducen a una reducción clara del activador complejo inducido por la expresión de MMP1 mediante SFs primario humano. Se puede concluir, a partir de este experimento, que MAPKAPK5 representa un objetivo fármaco valioso que se muestra que modula la expresión de MMP1 en los SFs. De modo similar, la inhibición de la actividad enzimática de MAPKAPK5 mediante un compuesto de molécula pequeña se espera que reduzca la expresión de MMP1 inducida por la 'citocina compleja' en el 'ensayo MMP'. La inhibición de la actividad enzimática MAPKAPK5 mediante un compuesto de molécula pequeña también se predice que reduce la degradación de la articulación asociada con la RA.

(C) Prueba in vitro del 'Ensayo MMP' de
Compuestos que inhiben MAPKAPK5

25 Los compuestos que inhiben la actividad MAPKAPK5 en

un ensayo bioquímico (es decir célula libre, utilizando enzima purificada), se prueban en el 'ensayo MMP' de acuerdo con el siguiente protocolo.

Las soluciones madre de compuesto principal (todas
5 en una concentración de 10 mM en 100% de DMSO) se diluyeron
10 veces en agua (agua destilada, GIBCO, ADNse y ARNse libre)
para obtener una solución madre de trabajo intermediaria 1mM
en 10% de DMSO. Esta solución madre de trabajo intermediaria
se diluyó adicionalmente 3 (o 10 veces) en 10% de DMSO para
10 obtener una solución madre de trabajo intermediaria de 333 μ M
(o 100 μ M) de concentración, respectivamente, en 10% de DMSO.
Tanto 1 mM así como también 333 μ M (o 100 μ M) de las
soluciones madre de trabajo intermediarias se diluyó luego 10
veces en 1.1% de DMSO para obtener 10x solución madre de
15 trabajo a 100 μ M y 33.3 μ M (o 10 μ M) de concentración en 2% de
DMSO. Esta 10x solución madre de trabajo luego se diluyó 10
veces en medio M199 suplementado con 1% de FBS para obtener
la 'preparación de compuesto 1x' final que contiene los
compuestos a 10 μ M y 3.33 μ M (o 1 μ M) así como también 0.2% de
20 DMSO. Estas son las condiciones finales a las cuales los
compuestos se prueban en las células. En paralelo, la
solución madre de trabajo 10x se diluyó 10 veces en
'activador complejo' (es decir el sobrenadante de las células
THP1 tratadas con TNF- α como se describe en el Ejemplo 1) que
25 se diluyó 2 veces en medio M199 suplementado con 1% de FBS

para producir la 'compuesto 1x en 50% de la preparación de activador complejo'.

El día 1, se siembran RASFs en placas de 96 cavidades (Fondo plano, cultivo tisular tratado, Greiner) a una densidad de 3000 células/cavidad en medio de crecimiento sinovial completo (Cell Applications). Día 5, se agregaron los compuestos como se explica a continuación. Se removi6 completamente el medio de las células y se reemplaza por 75 μ l de las 'preparaciones de compuesto 1x' que contiene los compuestos en 10 μ M ó 3.33 μ M (o 1 μ M) en medio M199 suplementado con 1% de FBS y 0.2% de DMSO. Luego de un período de incubaci6n de 2 horas, lo que permiti6 que los compuestos se equilibren e ingresen en las células, se agregaron 25 μ l del 'compuesto 1x en 50% de preparaciones de activador complejo' a los cavidades en la parte superior de la 'preparaci6n del compuesto 1x', en los cavidades que contienen los compuestos correspondientes en una concentraci6n correspondiente. De este modo, un activador complejo diluido 8 veces se aplica finalmente a las células. Luego se realiza una incubaci6n de 48 hrs y luego se procesa 20 μ l del sobrenadante celular en el ELISA MMP1 tal como se describi6 anteriormente, se proporcionan los datos en bruto (RLU: unidades de luminiscencia relativa). Los controles siguientes se incluyen en los experimentos. Un control de se6al m6ximo, en el cual las células se activan mediante un

activador complejo pero solamente el 0.2% de DMSO de vehículo (y por lo tanto no compuesto) se agregó. Este control indica el nivel máximo de MMP1 que se puede lograr en el ensayo. Un control de señal mínimo también se incluye en estos
5 experimentos. En la presente, las células no están activadas. El medio de las células luego se cambia a 100 µl de medio M199 suplementado con 1% de FBS en el día 5. Este control retorna los niveles basales de MMP1 producidos por RASFs. La inhibición porcentual de la expresión de MMP1 lograda por los
10 compuestos luego se calcula en base a los datos RLU devueltos por el ELISA con la siguiente fórmula:

$$\frac{[(\text{niveles máximos de MMP1} - \text{niveles mínimos de MMP1}) - (\text{nivel de MMP1 compuesto X en una concentración Y} - \text{niveles mínimos de MMP1})]}{(\text{niveles máximos de MMP1} - \text{niveles mínimos MMP1})} \times 100.$$

15

La toxicidad de los compuestos se ensaya como se explica a continuación. Día 1, se siembran los SFs en blanco, cultivo tisular tratado en placas de 96 cavidades en una densidad de 3000 células por cavidades en 100 µl de medio de
20 crecimiento sinovial completo. La manipulación del compuesto, la adición del compuesto a las células así como también la activación de las células se realiza adicionalmente como se describe anteriormente en este ejemplo para la determinación de los niveles de MMP1. Luego de un período de incubación de
25 48hrs, se removió el medio de los cavidades, se reemplaza

mediante 50 µl de medio M199 fresco suplementado con 1% de FBS. Luego se agregó 50 µl de sustrato (Promega Celltiter Glow kit de viabilidad celular) a las cavidades. Luego de un período de incubación de 10 minutos, se mide la señal de luminiscencia. Una reducción de la señal de luminiscencia por más del 50% tal como se compara con las cavidades de control máximos se considera que refleja toxicidad significativa. No se observa toxicidad para los compuestos probados en el 'ensayo MMP'.

Debe entenderse que los factores tales como la capacidad de penetración celular diferencial de diversos compuestos pueden contribuir a discrepancias entre la actividad de los compuestos en los ensayos MMP celulares y bioquímicos *in vitro*.

Ejemplo 3: Ensayo para evaluar el efecto de los compuestos sobre la liberación de citocina por los PEMCs humanos

Las células mononucleares sanguíneas periféricas humanas (PEMCs) se aíslan de la "capa leucocitaria" preparada a partir de la sangre de voluntarios sanos, se aíslan esencialmente de acuerdo con el método de Bøyum (1984). En resumen, la capa leucocitaria se diluyó 1:1 con 1x PBS (Gibco) y 30 ml se colocaron cuidadosamente en la parte superior de 20 ml de Lymphoprep™ (Lucron Bioproducts) en 50 ml tubos Falcon. Luego de la centrifugación (35 min, 400 g,

18°C) las células mononucleares se recolectan a partir de la interface blanca y se lavaron 3 veces con 1x PBS mediante la resuspensión y centrifugación (10 min, 200 g). PBMCs aislados se resuspenden finalmente en RPMI 1640 (Cat. No. 21875, Gibco) que se suplementa con 10% de FBS inactivado por calor (Hyclone).

Para el ensayo se siembran PBMCs a 2.5×10^6 célula/ml en 160 μ L en placas de 96 cavidades (Nunc). La dilución en serie de los compuestos de ensayo se realiza primero en DMSO (Sigma) y luego se diluyó 50 veces en medio M199 (Gibco) que contiene 1% de FBS inactivado por calor. Los compuestos se diluyeron adicionalmente 1/10 en las placas de ensayo para obtener la concentración final de DMSO de 0.2%. Las células se pre-incubaron con los compuestos durante 1 hora a 37°C, 5% CO₂. Luego, se estimulan las células con LPS (*Escherichia coli* serotipo 026:B6, Cat. No. L2654, Sigma) que se agregó en un volumen de 20 μ L hasta una concentración final de 1 μ g/ml y las células se cultivan adicionalmente durante 24 hr. Las placas se centrifugan y el sobrenadante se recolecta y almacena a -80°C hasta los análisis de diluciones apropiadas en ELISAs.

El siguiente protocolo ELISA quimioluminiscente de 384 cavidades se desarrolló para medir los niveles de TNF α en el sobrenadante: Placas de 384 cavidades Lumitrac 600 Blancas (Greiner) se recubren con (40 μ L/cavidad) anticuerpo de

captura anti-TNF α (Cat.No. 551220, BD Pharmingen) que se diluyó hasta 1 μ g/ml en 1x PBS (Gibco). Luego de incubar durante la noche a 4°C, se lavaron las placas con 1x PBS (80 g NaCl, 2g KCl (Sigma), 11.5 g Na₂HPO₄·7H₂O y 2 g KH₂PO₄ en 10 L milliQ; pH 7.4) y se bloquearon con 100 μ l/cavidad de regulador de pH B (1x PBS que contenía 1% BSA (Sigma), 5% de sacarosa (Sigma) y 0.05% de NaN₃ (Sigma)). Luego de 4 hr de incubación a TA, se removi6 el regulador de pH de bloqueo y se lavaron las placas una vez con PBST (1x PBS con 0.05% de Tween-20 (Sigma)). Luego, 40 μ l de la muestra se transfiri6 a las placas de ELISA y las placas se incubaron a 4°C. Al día siguiente, las placas se lavaron 3 veces (dos veces con PBST y una vez con PBS) y 35 μ l/cavidad de anticuerpo anti-TNF α biotinilado (Cat.No. 554511, BD Pharmingen) diluido primero a una concentración de 250 ng/ml en regulador de pH D (1x PBS con 1% de BSA) Se agreg6. Luego de 2 horas de incubación a TA, se lavaron las placas como se describi6 anteriormente y 35 μ l/cavidad de una dilución de 1/2000 de conjugado estreptavidina-HRP (Cat.No. SNN2004, Biosource) en regulador de pH D Se agreg6. Luego de 45 minutos, se lavaron la placas tal como se describi6 anteriormente y se incuban durante 5 minutos con 50 μ l/cavidad Sustrato ELISA BM quimioluminiscencia POD (Roche). La lectura se realiza sobre un Lumin6metro Luminoscan Ascent (Labsystems) con un tiempo de integraci6n de 100 mseg proporcionando los datos en bruto

(RLU: unidades de luminiscencia relativa). Los controles siguientes se incluyen en los experimentos, un control de señal máximo, en el cual las células se activan mediante LPS pero solamente el vehículo 0.2% DMSO (y por lo tanto no compuesto) Se agregó. Este control indica el nivel máximo de TNF α que se puede lograr en este ensayo. Un control de señal mínimo también se incluye en estos experimentos. En la presente, las células no están activadas. Este control retorna los niveles de TNF α basales producidos por los PBMCs.

10 El porcentaje de inhibición (PIN) de la liberación de TNF α , logrado por los compuestos luego se calcula en base a los datos RLU devueltos por el ELISA con la siguiente fórmula:

$$100 - [((\text{nivel de TNF}\alpha \text{ compuesto X en una concentración Y} - \text{niveles de TNF}\alpha \text{ mínimos}) / (\text{niveles máximos de TNF}\alpha - \text{niveles mínimos de TNF}\alpha)) \times 100]$$

15 Cuando los compuestos se ensayaron en 8 concentraciones (1/3 dilución en serie), los valores de CE50 se pueden calcular mediante el ajuste de la curva de los medios de los datos PIN logrados por un compuesto en cada concentración de ensayo.

20 Para ensayar el efecto de los compuestos en la liberación de IL1 e IL6 mediante cultivos PBMC estimulados LPS, diluciones apropiadas del sobrenadante se pueden medir utilizando el mismo protocolo ELISA como se describió anteriormente. Par de anticuerpos apareados para IL1 e IL6

25 ELISA (todos de R&D Systems) se pueden utilizar de la

siguiente manera: anticuerpo de captura anti-IL1 (Cat.No. MAB601) utilizado a 0.5 µg/ml, anticuerpo de detección biotinilado anti-IL1 (Cat.No. BAF201) utilizado a 50 ng/ml; anticuerpo de captura anti-IL6 (Cat.No. MAB206) utilizado a 1 µg/ml; anticuerpo de detección biotinilado anti-IL6 (Cat.No. BAF206) utilizado a 50 ng/ml.

Ejemplo 4: Ensayo MMP13

El protocolo de ELISA MMP13 se describe en la sección 4.1, luego el ensayo de los compuestos sobre la liberación de la expresión MMP13 conduce IL1/OSM en la línea celular de condrosarcoma SW1353 se describe en la sección 4.2.

4.1 Protocolo de ELISA MMP13

Se desarrolló un formato ELISA de 384 cavidades para la medición de MMP13. Se ensayaron varios anticuerpos primarios, así como también varios protocolos de ELISA. Los siguientes protocolos se desarrollaron y validaron para medir los niveles de MMP13 en el sobrenadante de los cultivos celulares en placas de 384 cavidades.

Se recubrieron placas negras maxisorb de 384 cavidades (Nunc 460518) con 35 µl de una solución amortiguada que contenía 1.5 µg/ml de anticuerpo anti-MMP13 MAB511 (R&D systems). El anticuerpo se diluyó en regulador de pH de recubrimiento carbonato-bicarbonato (1.59 g de Na₂CO₃ (Sigma S-7795) y 2.93 g de NaHCO₃ (Sigma S-5761) en 1 L MilliQ agua,

ajustado hasta pH 9.6). Luego de la incubación durante la noche a 4°C, se lavaron los cavidades dos veces con 100 µl de PBST (80 g de NaCl, 2g de KCl (Sigma), 11.5 g de Na₂HPO₄·7H₂O y 2 g de KH₂PO₄ en 10 L milliQ agua; pH 7.4 + 0.05% Tween-20 (Sigma)) y se bloquean con 100 µl/cavidad de regulador de pH de bloqueo (5% de leche seca no grasa en PBS). Luego de la incubación a 4°C, las cavidades se lavaron dos veces con 100 µl de PBST. El PBST se removió y 35 µl de la muestra se transfiere a las placas de ELISA. Luego de 4 hr de incubación a TA, se lavaron las placas dos veces con PBST y se incubaron durante 1 hr a 37°C con 35 µl/cavidad de una solución APMA 1.5 mM (una una solución madre 10 mM APMA se preparó un día antes (35.18 mg APMA (Sigma A-9563) en 10 ml 0.1M de NaOH (Merck 1.06469.1000) y se almacena a 4°C. Antes del uso, la solución madre 10 mM APMA se diluyó hasta 1.5 mM en regulador de pH 1XAPMA (10X regulador de pH APMA: 500 mM Tris (Roche 708976), 50 mM de CaCl₂ (Sigma C-5080), 500 µM de ZnCl₂ (Sigma Z-0173), 1.5 M de NaCl (Calbiochem 567441), 0.5% Brij35 (Sigma 430 AG-6) y se ajusta hasta pH 7.0). Luego de la activación de MMP13 mediante APMA, se lavaron las placas nuevamente dos veces con 100 µl PBST/cavidad y Se agregó 35 µl de solución de sustrato a cada cavidad. La solución de sustrato se preparó como se explica a continuación: Sustrato OmniMMP Fluorescente (Biomol P-126) solución madre (2mM en DMSO, almacenada a -20°C) se diluyó en regulador de pH 1X

OmniMMP (10X regulador de pH OmniMMP: 500 mM de Hepes (Sigma H4034), 100 mM de CaCl_2 (Sigma C5080), 0.5% Brij35 (Sigma 430 AG-6; se ajusta hasta pH 7.0) hasta una concentración final de 0.01mM. Luego de la incubación durante la noche a 37°C, la
5 MMP13 activa en las muestras escinde el sustrato y libera fluorescencia. Se lleva a cabo la lectura en el EnVision (Perkin Elmer) utilizando filtros de emisión de 320 nm excitación/405nm.

4.2 Efecto de valoración de los compuestos sobre 10 la citocina conducen la expresión de MMP13 en las células SW1353

La línea celular de condrosarcoma humano SW1353 se adquirió de ATCC y se desarrolló en DMEM suplementado con 10% de FBS inactivado por calor y 1x de penicilina/estreptomicina
15 (Invitrogen) en una incubadora humidificada al 5% CO_2 a 37°C. Las alícuotas de las células se congelaron y se criopreservaron en nitrógeno líquido. A partir de la alícuota criopreservada, las células se desarrollaron adicionalmente mediante sub-cultivo en una relación de 1/5-1/8 dos veces por
20 semana mediante tripsinización.

A partir de las soluciones madres de compuesto principal (todas en una concentración de 10 mM en 100% DMSO) una dilución en serie de 3 veces se realiza en placas de 96 cavidades en 100% DMSO. Luego, las placas se diluyen
25 adicionalmente 50 veces en medio M199 suplementado con 1% de

FBS inactivado por calor para obtener la solución madre de trabajo intermediaria.

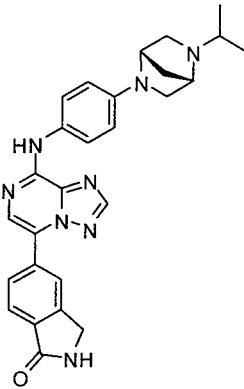
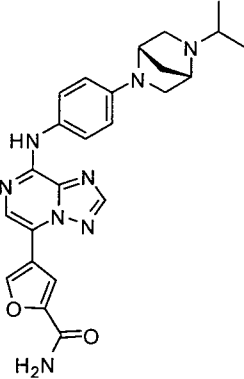
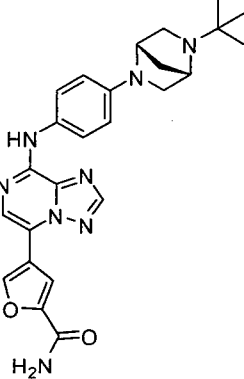
El día 1, las células SW1353 se sembraron en placas de 96 cavidades (fondo plano, cultivo tisular tratado, Greiner) a una densidad de 15000 células/cavidades en 120 μ l de medio de crecimiento. Al día siguiente, 15 μ l de compuesto fuera de la solución madre de trabajo intermediario se agregó. Luego de la incubación durante un período de 60 minutos, que permitió que los compuestos se equilibren e ingresen a la célula, las células se estimularon con una mezcla de IL-1 β y OSM, agregada en un volumen de 15 μ l para obtener las concentraciones finales de 1 ng/ml IL-1 β y 25 ng/ml OSM. Para lo cual, las soluciones madres de IL-1 (10 μ g/ml) y OSM (25 μ g/ml) (ambos PeproTech) se diluyeron hasta 10 ng/ml y 250 ng/ml respectivamente, en medio M199 suplementado con 1% de FBS. Luego de la incubación durante 48hr, el sobrenadante celular se cosechó y se procesó una dilución apropiada en el ELISA MMP13 tal como se describió anteriormente, proporcionando datos en bruto (RFU: unidades de fluorescencia relativa). Los siguientes controles se incluyen en los experimentos: un control señal máximo, en el cual las células se activan mediante la mezcla de citocina IL1- β /OSM pero solamente el 0.2% de DMSO de vehículo (y por lo tanto no compuesto) Se agregó. Estos controles indican los niveles máximos de MMP13 que se pueden lograr en el ensayo.

Un control señal mínimo, en el cual las células solamente reciben el 0.2% de DMSO de vehículo y no activador, también se incluye. Este control retorna los niveles basales de MMP13 producidos por las células SW1353. La inhibición porcentual de la expresión de MMP13 lograda por los compuestos luego se calcula en base a los datos RFU devueltos por el ELISA con la siguiente fórmula:
$$\frac{[(\text{niveles máximos de MMP13} - \text{niveles mínimos de MMP13}) - (\text{nivel de MMP13 de compuesto X en una concentración Y} - \text{niveles mínimos de MMP13})]}{(\text{niveles máximos de MMP13} - \text{niveles mínimos de MMP13})} \times 100$$
. En base a un diagrama de inhibición porcentual vs Log (concentración molar) y ajuste de curva, se pueden calcular los valores CI_{50} de un compuesto particular.

Los siguientes compuestos se han preparado o se pueden preparar de acuerdo con los métodos de síntesis descritos anteriormente. Para el propósito de la Tabla 1 a continuación, la actividad de cada compuesto, que se puede determinar utilizando el método de ensayo MAPKAPK5 descrito en el Ejemplo 1, como se expresa a continuación:

- ++++ el compuesto presentó MAPKAPK5 CI_{50} 0.1-100 nM
- +++ el compuesto presentó MAPKAPK5 CI_{50} 101-500 nM
- ++ el compuesto presentó MAPKAPK5 CI_{50} 501-1000 nM
- + el compuesto presentó MAPKAPK5 CI_{50} >1000 nM

TABLA 1

Ej. #	Estructura	Nombre	PM	M+H+, m/z	MAPKAPK5 CI ₅₀ nM
1		5-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)isoindolin-1-ona	481	482	++++
2		4-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)furan-2-carboxamida	458	459	++++
3		4-(8-(4-((1S,4S)-5-terbutil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)furan-2-carboxamida	472	473	++++

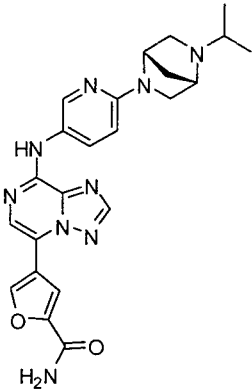
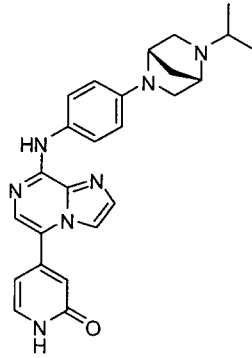
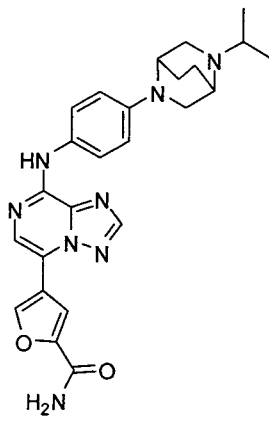
5

10

15

20

Ej. #	Estructura	Nombre	FM	M+E+, m/z	MAEFAPPS CI ₅₀ nM
4		4-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il) fenilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)furan-2-carboxamida	457	458	+++
5		5-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il) fenil-amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-1H-pirazol-3- carboxamida	459	459	+++
6		4-(8-(4-((1S,4S)-5-tert-butil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)-fenil-amino)imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)-furan-2-carboxamida	472	472	+++

Ej. #	Estructura	Nombre	PM	M+H+, m/z	MAPKAPK5 CI ₅₀ nM
7		4-(8-(6-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-furan-2-carboxamida	460	460	++++
8		4-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil-amino)imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)-1H-piridin-2-ona	442	442	+++
9		4-(8-(4-(5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)fenilamino)[1,2,4]-triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-furan-2-carboxamida	473	473	++++

11

5

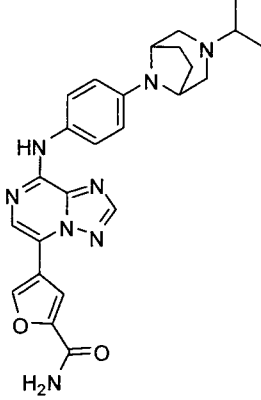
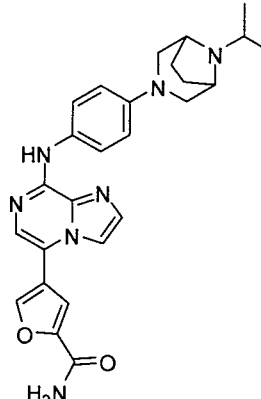
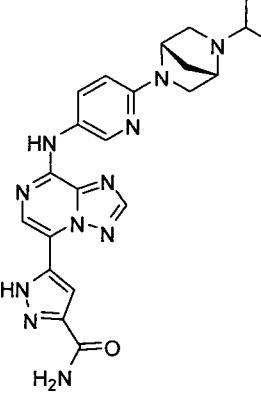
10

15

20

25

Ej. #	Estructura	Nombre	PM	M+H+, m/z	MAFFAFK5 CI ₅₀ mM
10		4-((8-((4-(5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)-furan-2-carboxamida	472	472	+++
11		4-((8-((4-(3-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)-furan-2-carboxamida	472	472	+++
12		4-((8-((8-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenilamino)[1,2,4]-triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-furan-2-carboxamida	473	473	++++

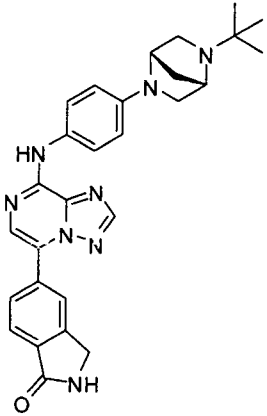
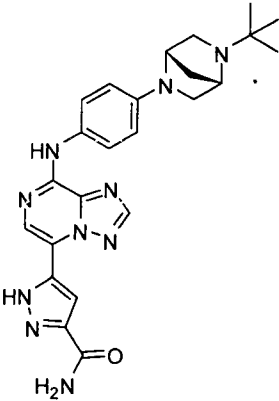
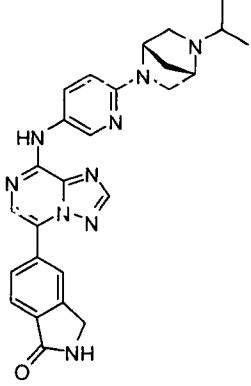
Ej. #	Estructura	Nombre	PM	M+H+, m/z	MAPKAPK5 CI ₅₀ nM
13		4-(8-(4-(3-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il) fenilamino) [1,2,4]-triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-furan-2-carboxamida	473	473	++++
14		4-(8-(4-(8-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il) fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)-furan-2-carboxamida	472	472	+++
15		5-(8-(6-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-1H-pirazol-3- carboxamida	460	460	+++

5

10

15

20

Ej. #	Estructura	Nombre	FM	M+H+, m/z	MAPKAPK5 CI ₅₀ nM
16		5-(8-(4-((1S,4S)-5-ter- butil-2,5- diazabicyclo[2.2.1]heptan- 2-il)fenilamino) - [1,2,4]triazol-[1,5- alpirazin-5-il)-2,3- dihidro-isoindol-1-ona	495	495	+++
17		5-(8-(4-((1S,4S)-5-ter- butil-2,5- diazabicyclo[2.2.1]heptan- 2-il)fenil-amino) - [1,2,4]triazol[1,5- alpirazin-5-il)-1H- pirazol-3- carboxamida	473	473	+++
18		5-(8-(6-((1S,4S)-5- isopropil-2,5- diazabicyclo[2.2.1]heptan- 2-il)piridin-3-ilamino) - [1,2,4]triazol[1,5- alpirazin-5-il)-2,3- dihidro-isoindol-1-ona	482	482	+++

Ej. #	Estructura	Nombre	PM	M+H+, m/z	MAPKAPK5 CI ₅₀ nM
19		5-(2-etoxipiridin-4-il)-N-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-8-amina	471	471	+
20		4-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)piridin-2(1H)-ona	443	443	+
21		Etil 5-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxilato	488	488	+

5

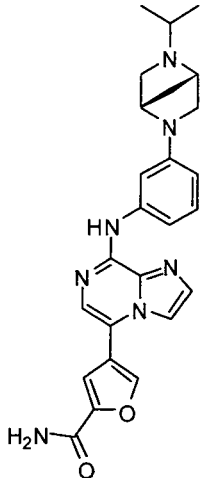
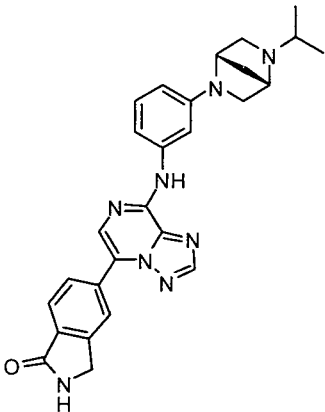
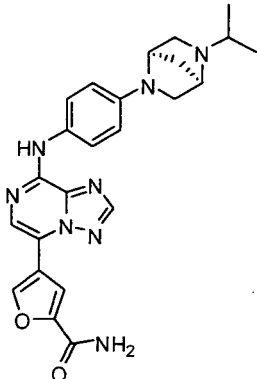
10

15

20

25

Ej. #	Estructura	Nombre	PM	M+H+, m/z	MAPFAPFS CI ₅₀ nM
22		5-(2-etoxipiridin-4-il)-N-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	470	470	+
23		3-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida	461	461	+
24		4-(8-(3-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)furan-2-carboxamida	458	459	++++

Ej. #	Estructura	Nombre	PM	M+H+, m/z	MAPKAPK5 CI ₅₀ nM
25		4-(8-(3-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)furan-2-carboxamida	457	458	+++
26		5-(8-(3-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)isoindolin-1-ona	480	481	+++
27		Amida del ácido 4-(8-[4-((1R,4R)-5-isopropil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)-furan-2-carboxílico	458	459	++++

Datos MMP1

\$\$ el compuesto presentó MMP1 CI₅₀ 1-1000 nM

\$ el compuesto presentó MMP1 CI₅₀ >1000 nM

	Ej.#	MMP1 CI ₅₀ nM
5	1	\$
	2	\$\$
	3	\$
10	4	\$
	5	\$\$
	6	\$
	7	N/D
	8	\$\$
15	9	\$\$
	10	\$
	11	\$
	12	\$
	13	N/D
20	14	\$
	15	\$
	16	\$
	17	\$
25	18	\$

115

5

10

15

20

25

Ej.	MMP13
#	CI ₅₀ nM
7	***
8	***
9	*
10	N/D
11	*
12	*
13	*
14	N/D
15	*
16	*
17	**
18	*
19	*
20	*
21	*
22	*
23	*
24	*
25	*
26	*

Estudios in Vivo

Ejemplo 5: Tolerabilidad de compuestos

El presente protocolo se encuentra diseñado para evaluar la tolerabilidad de los compuestos de la invención en 5 ratones DBA/1J saludables para determinar la "ventana terapéutica" tal como se define por el intervalo de dosificación entre las dosis eficaces (Modelo de Artritis Inducido por Colágeno Terapéutico de Ratón) y las tóxicas.

5.1 Animales

10 Se utilizaron ratones desnudos DBA/1J (CERJ (Francia)), los ratones tenían 10-11 semanas de edad, y presentaban un peso corporal de aproximadamente 20 g.

5.2 Preparación de Compuestos

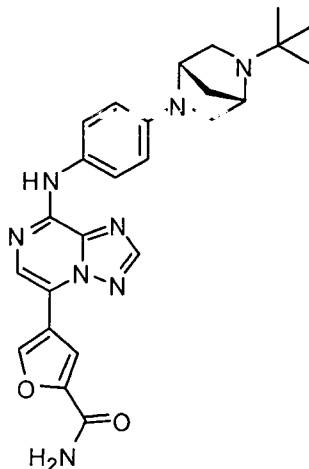
Los compuestos se prepararon para un régimen de 15 dosificación de 100 mg/kg/d, po, base libre, en un volumen estándar de inyección de 0.1 ml/ 10 g de ratones (equivalente a 10 mg/ 1 ml). Para las preparaciones de solución, los compuestos se disolvieron en 0.5% de celulosa de metilo y 1% de DMSO, una vez por semana.

5.3 Grupos experimentales

Los grupos se escogieron la azar en base al peso corporal y se trataron durante hasta dos semanas. Cada grupo contenía 5 ratones y recibieron compuesto de ensayo a 100 mg/kg, un compuesto de comparación a 100 mg/kg/d (Compuesto 25 A) o vehículo en bases diarias en un volumen de dosificación

de 200 µl por ratón.

5



Compuesto A -

10

5.4 Monitoreo Animal (Signos clínicos y Peso Corporal)

Se monitoreó la toxicidad del fármaco potencial mediante la observación cada día y mediante el registro de los pesos corporales tres veces a la semana durante la pérdida de peso. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando la prueba de Student.

Para evaluar la tolerabilidad general de los tratamientos, el peso corporal total se sigue a través de todo el curso del estudio. La Figura 6A muestra el efecto del Compuesto 1 y Compuesto 2 sobre el peso corporal total, la Figura 6B muestra el efecto de un compuesto A comparador (véase a continuación para la estructura). Los datos indican que los compuestos puenteados se toleran mejor que los compuestos no-puenteados. En particular no existió diferencia estadísticamente significativa entre el peso de los animales

tratados con los compuestos 1 ó 2 a 100 mg/kg/d en comparación con el vehículo.

Ejemplo 6: Modelo CIA

Se inyectó Adyuvante de Freund Completo/Colágeno II
5 (CFA/Coll II, bovino) (1 mg/ml, 100 µl por animal) en la cola
(intradérmica) al comienzo del experimento. Se inyectó
Adyuvante de Freund Incompleto/Colágeno II (IFA/Coll II) en
la cola en el mismo nivel (1 mg/ml, 100 µl por animal) 21
días después de la inyección de CFA/Coll II.

10 Luego los animales se escogieron al azar en base a
la calificación y asignación a los grupos de tratamiento que
aseguran una igual distribución de calificación en los
diferentes grupos.

El tratamiento con el compuesto de ensayo (1
15 mg/kg/d, 3 mg/kg/d ó 30 mg/kg/d), control positivo (Enbrel,
10 mg/kg/3 x semana, ip) o vehículo (Celulosa de Metilo, 1%
de DMSO) comienza en el día 8 post IFA/Coll II-estímulo (es
decir, día 28 del experimento).

Los animales se dosificaron diariamente con el
20 compuesto de ensayo, control positivo, o vehículo durante 14
días. Los animales se calificaron diariamente para determinar
los síntomas clínicos, el registro se informa para las patas
individuales. Durante el período de tratamiento se monitorea
el peso corporal de los animales. La protección ósea se
25 analiza mediante imágenes de rayos x.

Los compuestos seleccionados de la invención fueron eficaces a 3 ó 30 mg/kd/d.

Ejemplo 7: Modelo de choque séptico

La inyección de lipopolisacáridos (LPS) induce una rápida liberación del factor de necrosis tumoral soluble (TNF- α) en la periferia. Este modelo se utilizó para analizar los bloqueadores potenciales de la liberación de TNF *in vivo*.

Se trataron seis ratones hembras BALB/cJ (20 g) por grupo en la dosificación pretendida una vez, po. Treinta minutos más tarde, se inyectó ip LPS (15 μ g/kg; *E. Coli* serotipo 0111:B4). Noventa minutos después, los ratones se sacrificaron y se les recolectó sangre. Los niveles de alfa TNF circulante se determinaron utilizando los kits de ELISA disponibles comercialmente. Se utiliza dexametasona (5 μ g/kg) como un compuesto antiinflamatorio de referencia. Los compuestos seleccionados de la invención fueron eficaces a 3, 10 y 20 mg/kg, po.

Ejemplo 8: Modelo de Artritis Inducido por Anticuerpo de Colágeno de Ratón (CAIA) (también denominado Modelo de Anticuerpo Monoclonal de Ratón (MAB))

Ocho ratones hembras BALB/cJ (20 g) por grupo se trataron en una dosificación pretendida, po. El mismo día, 2 mg/ratón de un cóctel de cuatro anticuerpos monoclonales (MDBiosciences; ref. CIA-MAB-50) se inyectó i.v. LPS (50 μ g/mouse; *E. Coli* serotipo 55:B5) se administró i.p.,

tres días después. El tratamiento con el compuesto de ensayo, control positivo, (Enbrel, 10 mg/kg/3X semana, i.p. o dexametasona, 1 mg/kg, diariamente, p.o.) o vehículo (Celulosa de Metilo, 1% de DMSO) comienza el día de la
5 inyección de los anticuerpos. Los animales se dosifican diariamente con el compuesto de ensayo, control positivo o vehículo durante hasta 10 días. Los animales se calificaron según sus síntomas clínicos y la calificación se informa para las patas individuales. Durante el período de tratamiento, se
10 monitorea el peso corporal de los animales.

Se apreciará por los expertos en la técnica que la descripción anterior es de naturaleza ejemplar y explicativa, y pretende ilustrar la invención y sus realizaciones preferidas. A través de experimentación de rutina, un experto
15 reconocerá las modificaciones y variaciones aparentes que se pueden realizar sin apartarse del espíritu de la invención. Por lo tanto, la invención pretende definirse no por la descripción anterior, sino por las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

20 De la descripción anterior, varias modificaciones y cambios en las composiciones y métodos de la invención tendrán lugar por los expertos en la técnica. Todas las modificaciones que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se encuentran incluidas en las
25 mismas.

Debe entenderse que factores tales como la capacidad de penetración celular diferencial de varios compuestos pueden contribuir a discrepancias entre la actividad de los compuestos en los ensayos celulares y
5 bioquímicos *in vitro*.

Todas las publicaciones, incluyendo pero sin limitarse a patentes y solicitudes de patentes, citadas en la presente memoria descriptiva se incorporan a la presente como referencia como si cada publicación individual fuera
10 específicamente e individualmente indicada para incorporarse como referencia en la presente como si se establecieran completamente.

Al menos algunos de los nombres químicos de los compuestos de la invención como se proporcionan y establecen
15 en la presente solicitud, pueden haber sido generados sobre una base automática mediante el uso de un programa de software de nombres químicos disponible comercialmente, y no haber sido independientemente verificados. Los programas representativos que realizan esta función incluyen la
20 herramienta de denominación Lexichem vendida por Open Eye Software, Inc. y la herramienta Autonom Software vendida por MDL, Inc. En el ejemplo donde el nombre químico indicado y la estructura descripta difieren, la estructura descripta dominará.

25 Las estructuras químicas que se muestran en la

presente se prepararon utilizando ChemDraw® o ISIS® /DRAW. Cualquier valencia abierta que aparezca sobre un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras de la presente indican la presencia de un átomo de hidrógeno. Donde
 5 existe un centro quiral en una estructura pero no estereoquímica específica se muestra para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados con la estructura quiral se encuentran abarcados por la estructura.

REFERENCIAS

- 10 Choy EH, Panayi GS. (2001). N Engl J Med. 344: 907-16.
- Firestein GS. (2003). Nature. 423:356-61.
- Smolen JS, Steiner G. (2003). Nat Rev Drug Discov. 2: 473-88.
- 15 Lee DM, Weinblatt ME (2001). Lancet. 358: 903-11.
- Kremer J. M., Westhovens R., Leon M., Di Giorgio E., Alten R., Steinfeld S., Russell A., Dougados M., Emery P., Nuamah I. F., Williams G. R., Becker J.-C., Hagerty D. T., Moreland L. W. (2003) N Engl J Med. 349:1907-1915.
- 20 Edwards J. C.W., Szczepanski L., Szechinski J., Filipowicz-Sosnowska A., Emery P., Close D. R., Stevens R. M., Shaw T. (2004) N Engl J Med. 350:2572-2581.
- O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, Fernandez A, Blakely K, Wees S, Stoner J, Hadley
 25 S, Felt J, Palmer W, Waytz P, Churchill M, Klassen L, Moore

G. (2002) Arthritis Rheum. 46:1164-70.

St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini
RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang
E, Dewoody K, Weiss R, Baker D; (2004) Combination of
5 infliximab y methotrexate therapy for early rheumatoid
arthritis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum.
50 :3432-43.

Gomez-Reino JJ, et al. (2003). Arthritis Rheum. 48:
2122-7.

10 O'Dell JR. (2004) Therapeutic strategies for
rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 350(25):2591-602.

New L, Jiang Y, Han J. (2003) Regulation of PRAK
subcellular location by p38 MAP kinases. Mol Biol Cell.
14(6):2603-16.

15 Shi Y, Kotlyarov A, Laabeta K, Gruber AD, Butt E,
Marcus K, Meyer HE, Friedrich A, Volk HD, Gaestel M. (2003)
Elimination of protein kinase MK5/PRAK activity by targeted
homologous recombination. Mol Cell Biol. 23:7732-41.

Seternes OM, Mikalsen T, Johansen B, Michaelsen E,
20 Armstrong CG, Morrice NA, Turgeon B, Meloche S, Moens U,
Keyse SM. (2004) Activation of MK5/PRAK by the atypical MAP
kinase ERK3 defines a novel signal transduction pathway. EMBO
J. 23:4780-91.

Andreakos E, et al. (2003). Arthritis Rheum. 48:
25 1901-12.

Cunnane G, et al. (2001). Arthritis Rheum 44: 2263-74.

Coussens LM, et al. (2002). Science 295: 2387-92.

Creemers EE, et al. (2001). Circ Res. 2001 89:201-

5 10

Gapski R, et al. (2004). J Periodontol. 75:441-52.

Reif S, Somech R, Brazovski E, Reich R, Belson A, Konikoff FM, Kessler A. (2005) Digestion. 71:124-130.

Rosenberg GA. (2002). Glia. 39:279-91.

10 Schanstra JP, et al. (2002). J Clin Invest. 110:371-9.

Suzuki R, et al. (2004). Treat Respir Med. 3:17-27.

US 2005/0009832

WO02/056888

15 WO99/64582

Bundgard, H., Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985

K Widder et al, Methods in Enzymology, Ed Academic Press, 42, (1985)

20 Advanced Drug Delivery Reviews, H Bundgard, 8,1-38, (1992)

H Bundgaard, et al, J Pharm Sci , 77,285 (1988);

N Nakeya et al, Chem Pharm Bull , 32, 692 (1984),

Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and

25 V. Stella, 14 A.C.S. Symposium Series,

Bioreversible Carriers in Drug Design, E. B. Roche,
ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,
1987

Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition,
5 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania

T. W. Greene and P G. M Wuts, Protecting Groups in
Organic Synthesis, Segunda Edición, Wiley, New York, 1991

J.H Jones et al, J. Med. Chem. 1969, 12, 285-87

H. Newman et al, J Heterocycl. Chem, 1974, 11, 449-
10 451

D. Barlocco et al, J Med. Chem., 1998, 41, 674-681

DiMauro et al, J. Med. Chem., 2008, 51, 1681-1694

J.M. Keith et al, Bioorg. Med Chem Lett, 2003;
4838-4843

15

20

25

H, alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, haloalquilo de C₁-C₆ no sustituido, alcoxi de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ciano, y halo;

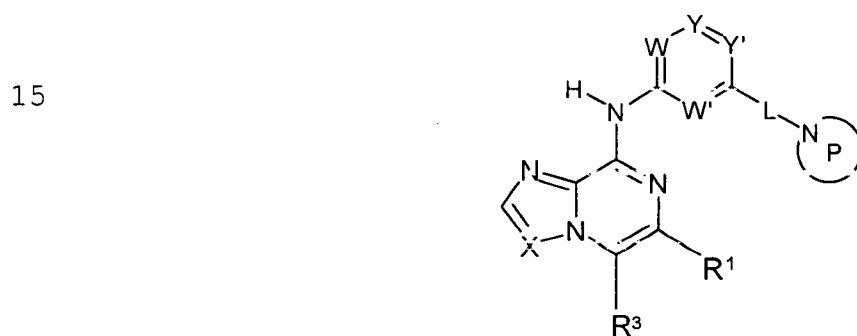
5 cada uno de R^{2c} se selecciona independientemente de H y alquilo de C₁-C₆;

R^{2d} es H, cicloalquilo de C₃-C₈, o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, o cicloalquilo de C₃-C₈; cada uno m₁, m₂ y m₃ es independientemente 1 ó 2;

10 R³ se selecciona de arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido;

o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable.

2.- Un compuesto de conformidad con la fórmula Ib:



20 (Ib)

caracterizado porque

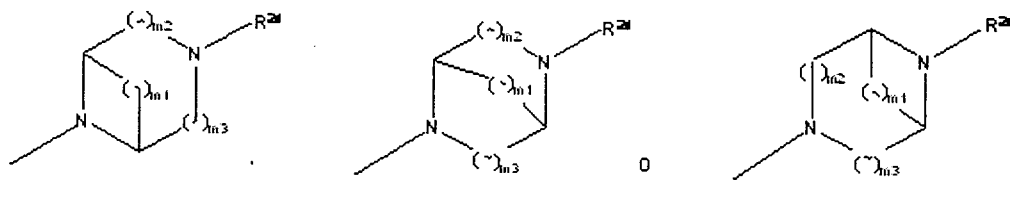
cada uno de W, W', Y, e Y' es independientemente CR^{2a} o N; con la condición de que no más de dos de W, W', Y, e Y' puedan ser N al mismo tiempo;

25 X es N o CH;

L se selecciona de un enlace simple, $-\text{CO}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{2c})\text{CO}-$, y $-\text{N}(\text{R}^{2c})\text{SO}_2-$;

el anillo P se encuentra sustituido o no sustituido:

5



R^1 es H, o alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

cada uno de R^{2a} se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, haloalquilo de C_1-C_6 no sustituido, alcoxi de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, ciano, y halo;

cada uno de R^{2c} se selecciona independientemente de H y alquilo de C_1-C_6 ;

R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, o cicloalquilo de C_3-C_8 ; cada uno de m_1 , m_2 y m_3 es independientemente 1 ó 2;

R^3 se selecciona de arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido; y

o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable.

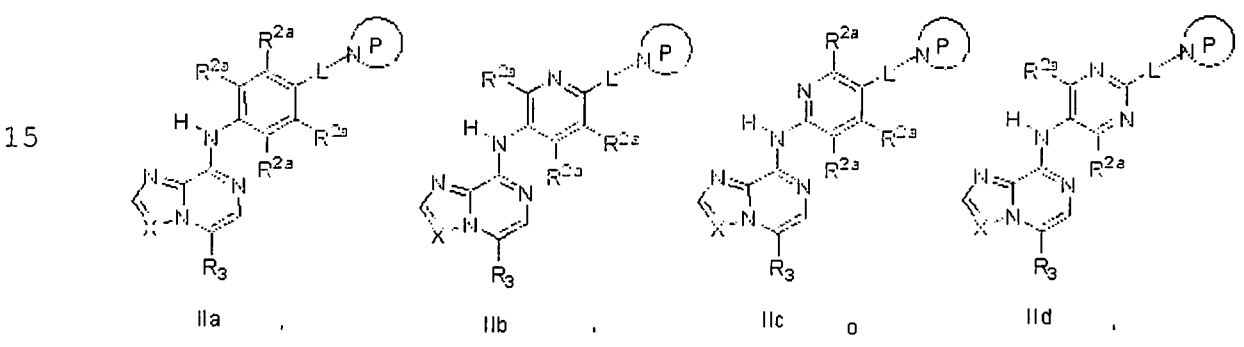
3.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1 ó 2,

caracterizado porque L es un enlace simple, -CO-, o -N(R^{2c})CO-.

4.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque R¹ es Me, Et, n-Pr, o i-Pr.

5.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque R¹ es H.

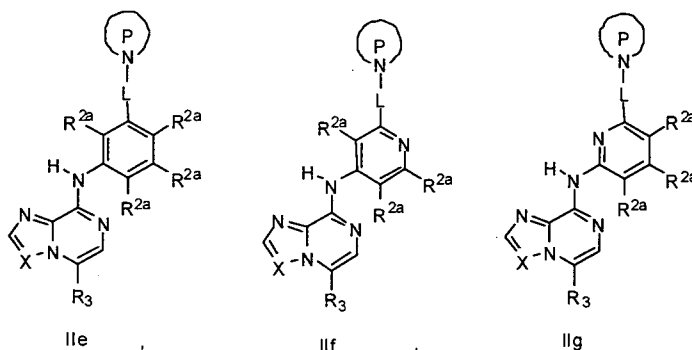
6.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es de conformidad con la fórmula IIa, IIb, IIc, o IIId:



en donde L y el anillo P son de conformidad con la reivindicación 1; cada uno de R^{2a} se selecciona independientemente de H, alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ciano, y halo; y R³ se selecciona independientemente de arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

7.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque es de conformidad con las fórmulas IIe, IIIf, o IIg:

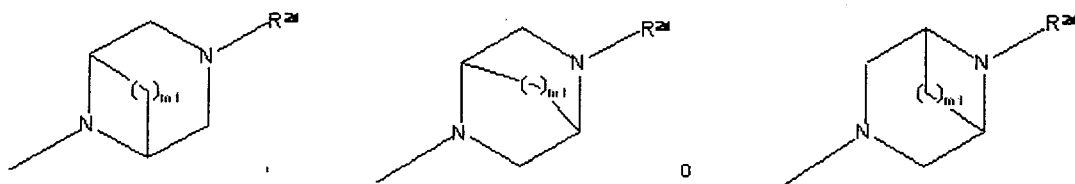
5



10

en donde L y el anillo P son de conformidad con la reivindicación 1; cada uno de R^{2a} se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, ciano, y halo; y R^3 se selecciona independientemente de arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

8.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque el anillo P se encuentra sustituido o no sustituido:



25

y en donde R^{2d} y $m1$ son de conformidad con la reivindicación 1.

9.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque R^{2a} es H, alquilo de C_1-C_6 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_6 no sustituido, alcoxi de C_1-C_6 no sustituido, ciano, o halo.

10.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque R^{2a} es Me, Et, Pr, iso-Pr, Cl, F, CN, OMe, o CF_3 .

11.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque R^{2a} es H.

12.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 se selecciona a partir de arilo sustituido o no sustituido.

13.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con halo, ciano, amido opcionalmente sustituido con alquilo de C_1-C_6 no sustituido, o alcoxi de C_1-C_6 no sustituido.

14.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente

aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, ciano, OMe, OEt, O-*n*-Pr, O-*i*-Pr o amido opcionalmente sustituido con Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr.

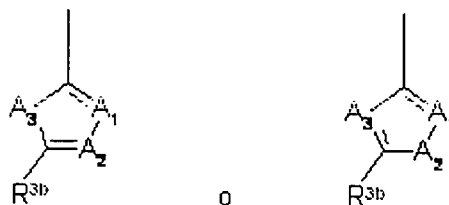
15. - Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 se selecciona de heteroarilo sustituido o no sustituido.

10 16. - Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 se selecciona de fenilo, piridilo, indolilo, isoindolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, y tiazolilo, cada uno de los cuales puede no estar sustituido o sustituido con hidroxilo, ciano, halo, o amido opcionalmente sustituido con alquilo de C_1 - C_6 no sustituido.

17. - Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las
20 reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 se selecciona de fenilo, piridilo, indolilo, isoindolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, y tiazolilo, cada uno de los cuales puede no estar sustituido o sustituido con hidroxilo, ciano, F, Cl, Br, o amido opcionalmente sustituido
25 con Me, Et, *n*-Pr, o *i*-Pr.

18.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 es

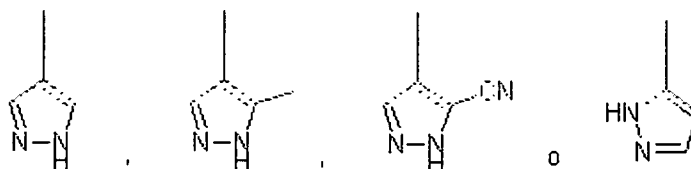
5



y cada uno de A^1 , A^2 y A^3 se selecciona independientemente de S, O, N, NR^{3a} , y CR^{3a} ; cada uno de R^{3a} es independientemente H o alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido; y R^{3b} es $CONH_2$, $CONHMe$, o CN.

19.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 es

20

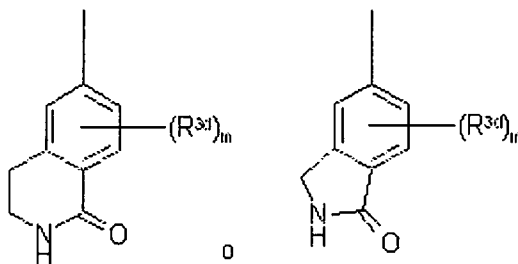


20.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 es

25

23.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 es

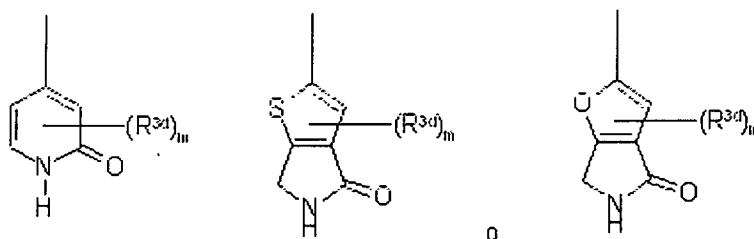
5



y en donde el subíndice m se selecciona de 0, 1, 2, 3, y 4; y cada R^{3d} es independientemente alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido o halo.

24.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 es

15



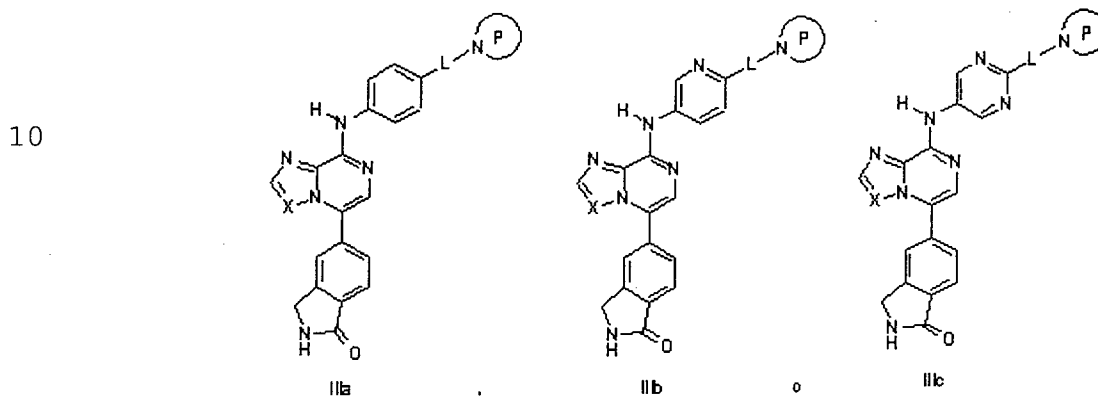
y en donde el subíndice m se selecciona de 0, 1, 2, ó 3; y cada R^{3d} es independientemente alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido o halo.

25.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22-24, caracterizado porque m es 1 ó 2; y cada R^{3d} es independientemente Me, Cl o F.

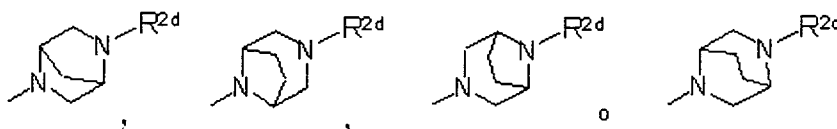
25

26.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22-24, caracterizado porque m es 0.

27.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es de conformidad con la fórmula IIIa, IIIb, o IIIc:



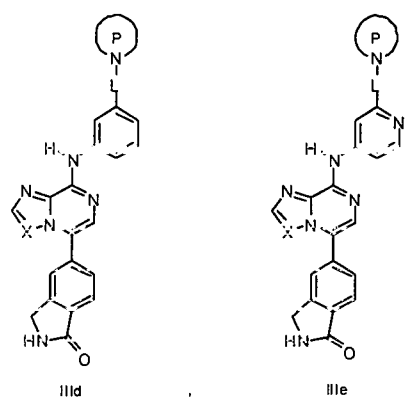
15 y X es de conformidad con la reivindicación 1; L es un enlace simple, $-CO-$, o $-NHCO-$; el anillo P es



20 y R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, o cicloalquilo de C_3-C_8 .

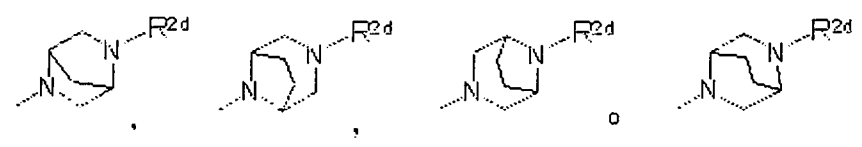
28.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque es de conformidad con la fórmula IIId, o
25 IIIe:

5



y X es de conformidad con la reivindicación 1; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es

10

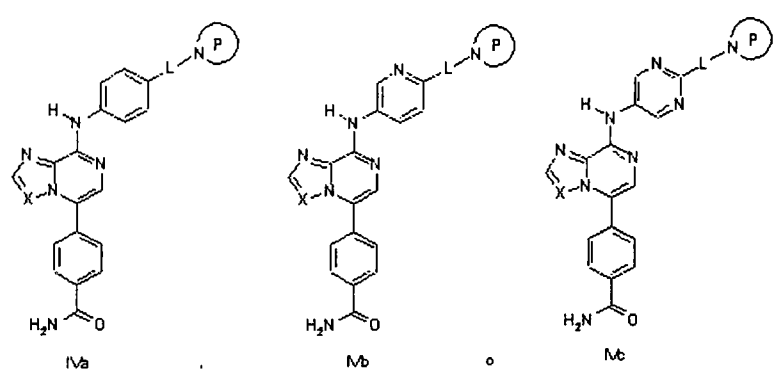


y R^{2d} es H, cicloalquilo de C₃-C₈, o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, o cicloalquilo de C₃-C₈.

15

29.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es de conformidad con la fórmula IVa, IVb, o IVc:

20

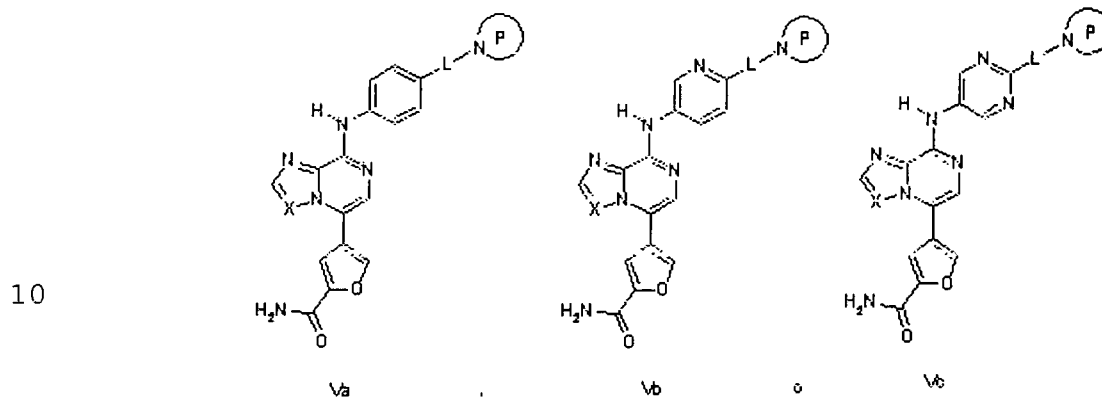


25

opcionalmente sustituido con halo, o cicloalquilo de C₃-C₈.

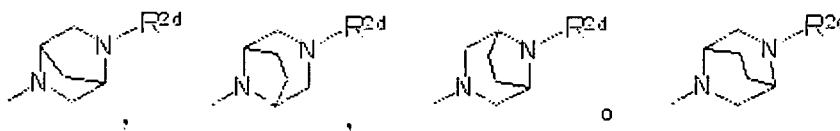
31.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es de conformidad con la fórmula Va, Vb,

5 o Vc:



y X es de conformidad con la reivindicación 1; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es

15



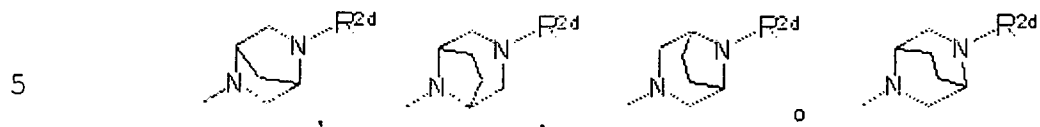
y R^{2d} es H, cicloalquilo de C₃-C₈, o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, amido o cicloalquilo de C₃-C₈.

32.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque es de conformidad con la fórmula Vd, o

25 Ve:

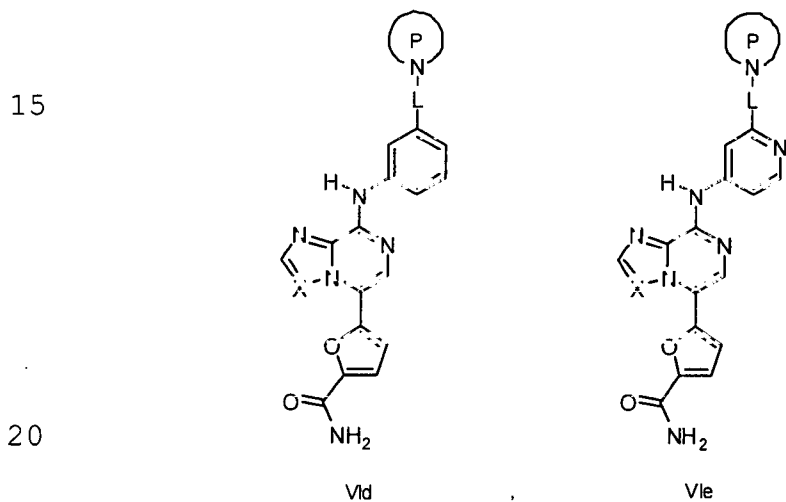
fórmula VIa, VIb, o VIc:

y X es de conformidad con la reivindicación 1; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es

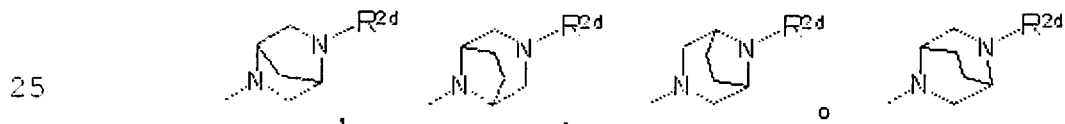


y R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, amido o cicloalquilo de C_3-C_8 .

10 34.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque es de conformidad con la fórmula VId, o VIe:



y X es de conformidad con la reivindicación 1; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es



y R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, amido o cicloalquilo de C_3-C_8 .

35.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente
5 aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-34, caracterizado porque L es un enlace simple.

36.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente
aceptable de conformidad con cualquiera de las
10 reivindicaciones 1-34, caracterizado porque L es $-CO-$.

37.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente
aceptable de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 1-34, caracterizado porque L es $-NHCO-$.

38.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente
15 aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-37, caracterizado porque R^{2d} es H, Me, i-Pr, t-Bu, CH_2CONH_2 , ciclopropilmetilo, o CH_2CF_3 .

39.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente
aceptable de conformidad con cualquiera de las
20 reivindicaciones 1-37, caracterizado porque R^{2d} es H.

40.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente
aceptable de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 1-37, caracterizado porque R^{2d} es i-Pr.

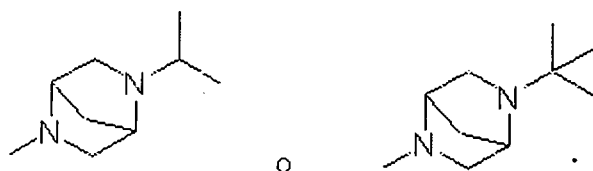
41.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente
25 aceptable de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1-37, caracterizado porque R^{2d} es t-Bu.

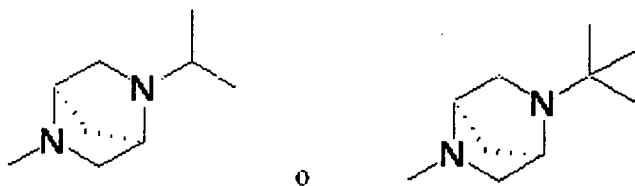
42.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-37, caracterizado porque R^{2d} es
5 ciclopropilmetilo.

43.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-34, caracterizado porque L es un enlace simple; y el anillo P es

10

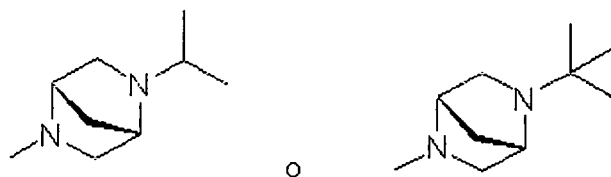


44.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con las reivindicaciones 1-34,
15 caracterizado porque L es un enlace simple; y el anillo P es



20

45.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con las reivindicaciones 1-34, caracterizado porque L es un enlace simple; y el anillo P es



25

46.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-45, caracterizado porque X es CH.

47.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-45, caracterizado porque X es N.

48.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de:

- 10 5-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)isoindolin-1-ona;
- 4-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)furan-2-carboxamida;
- 15 4-(8-(4-((1S,4R)-5-ter-butil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)furan-2-carboxamida;
- 4-(8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)furan-2-carboxamida;
- 20

 Amida del ácido 5-{8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil-amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-1H-pirazol-3-carboxílico;

25 Amida del ácido 4-{8-(4-((1S,4S)-5-ter-butil-2,5-

diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-fenil-amino)imidazo[1,2-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxílico;

Amida del ácido 4-{8-(6-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-ilamino)-

5 [1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxílico;

4-{8-(4-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil-amino)imidazo[1,2-a]pirazin-5-il}-1H-piridin-2-ona;

Amida del ácido 4-{8-(4-(5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)fenilamino)[1,2,4]-triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxílico;

Amida del ácido 4-{8-(4-(5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxílico;

15 Amida del ácido 4-{8-(4-(3-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxílico;

Amida del ácido 4-{8-(4-(3-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenilamino)[1,2,4]-triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxílico;

20 Amida del ácido 4-{8-(4-(3-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenilamino)[1,2,4]-triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxílico;

25 Amida del ácido 4-{8-(4-(3-isopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenilamino)-imidazo[1,2-

a]pirazin-5-il}-furan-2-carboxílico;

Amida del ácido 5-{8-(6-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-1H-pirazol-3-carboxílico;

5 5-{8-(4-((1S,4S)-5-ter-butil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

Amida del ácido 5-{8-(4-((1S,4S)-5-ter-butil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil-amino)-

10 [1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-1H-pirazol-3-carboxílico;

y

5-{8-(6-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-

15 ona;

o un solvato del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable, y estereoisómeros, variantes isotópicas y tautómeros del mismo.

49.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente
20 aceptable de conformidad con la reivindicación 2
caracterizado porque se selecciona de:

4-(8-(3-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)furan-2-carboxamida;

25 4-(8-(3-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-

diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)furan-2-carboxamida;

5-(8-(3-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)-

5 [1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-5-il)isoindolin-1-ona;

o un solvato del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable, y estereoisómeros, variantes isotópicas y tautómeros de los mismos.

50.- Una composición farmacéutica caracterizada
10 porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49.

51.- La composición farmacéutica de conformidad con
15 la reivindicación 50, caracterizada porque el portador es un portador parenteral.

52.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 50, caracterizada porque el portador es un portador oral.

20 53.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 50, caracterizada porque el portador es un portador tópico.

54.- El uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de
25 las reivindicaciones 1 a 49, en la fabricación de un

medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una afección relacionada con la degradación ECM.

55.- El uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una afección seleccionada de enfermedades que involucran la inflamación.

56.- El uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 50, en donde la enfermedad es artritis reumatoide.

57.- El uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una afección que se previene, mejora o elimina mediante la administración de un inhibidor de Proteína Cinasa 5 Activada por Proteína Cinasa Activada por Mitógeno.

58.- Un método para el tratamiento de una afección relacionada con la actividad anormal de matriz metaloproteínasa, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50,

que inhibe la matriz metal o proteinasa.

59.- Un método para el tratamiento de una afección seleccionada de enfermedades que involucran la degradación de la matriz extracelular, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva para 5 inhibir la matriz metaloproteinasa de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50.

60.- Un método para el tratamiento de una afección 10 seleccionada de enfermedades que involucran una expresión celular anormal de MMPI caracterizado porque comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva para inhibir la matriz metaloproteinasa de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de 15 las reivindicaciones 1 a 50.

61.- Un método para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, caracterizado porque comprenden la administración a un sujeto que lo necesita, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una 20 sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50.

62.- Un método para el tratamiento o la prevención de artritis reumatoide, caracterizado porque comprende la administración a un sujeto que lo necesita, de una cantidad 25 terapéuticamente efectiva de un compuesto o una sal

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen nuevos compuestos de
[1.2.4]triazol[1,5-a]pirazina e imidazo[1,2-a]pirazina que
5 poseen una formula representada por las siguientes: Fórmula
(Ia) o Fórmula (Ib)- Los compuestos se pueden preparar como
composiciones farmacéuticas, y se pueden utilizar para la
prevención y el tratamiento de una variedad de afecciones en
mamíferos incluyendo los seres humanos, que incluye a modo de
10 ejemplo no limitativo, dolor, inflamación, y otros.

Figura 1

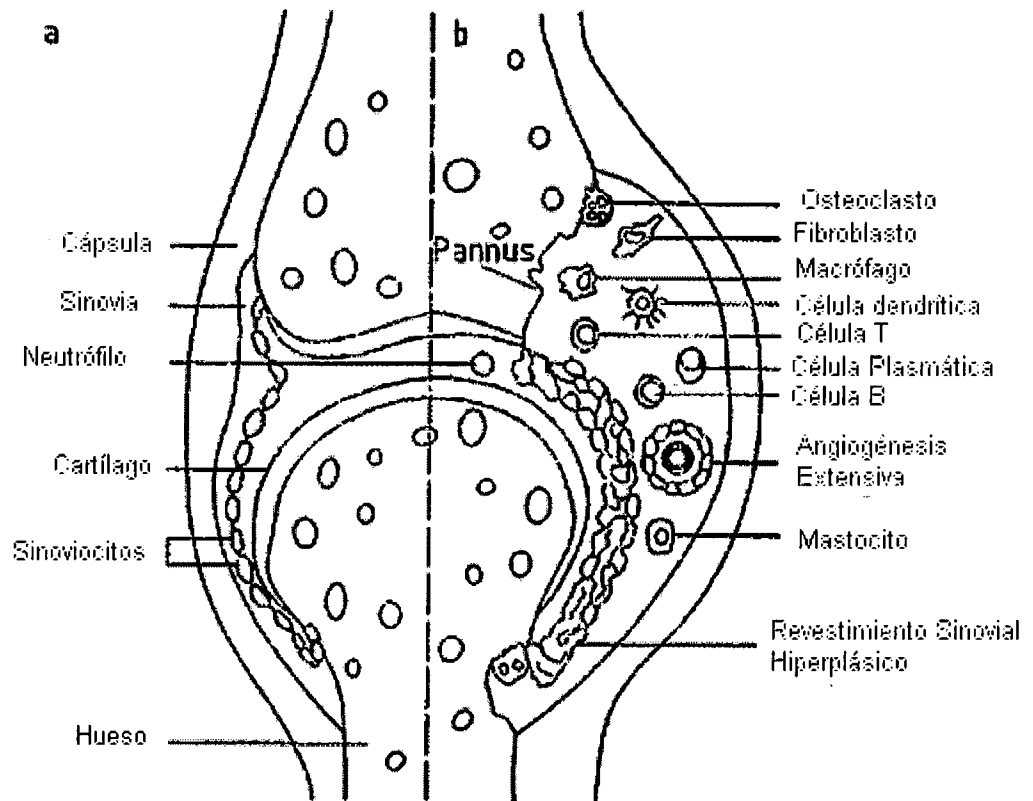


Figura 2

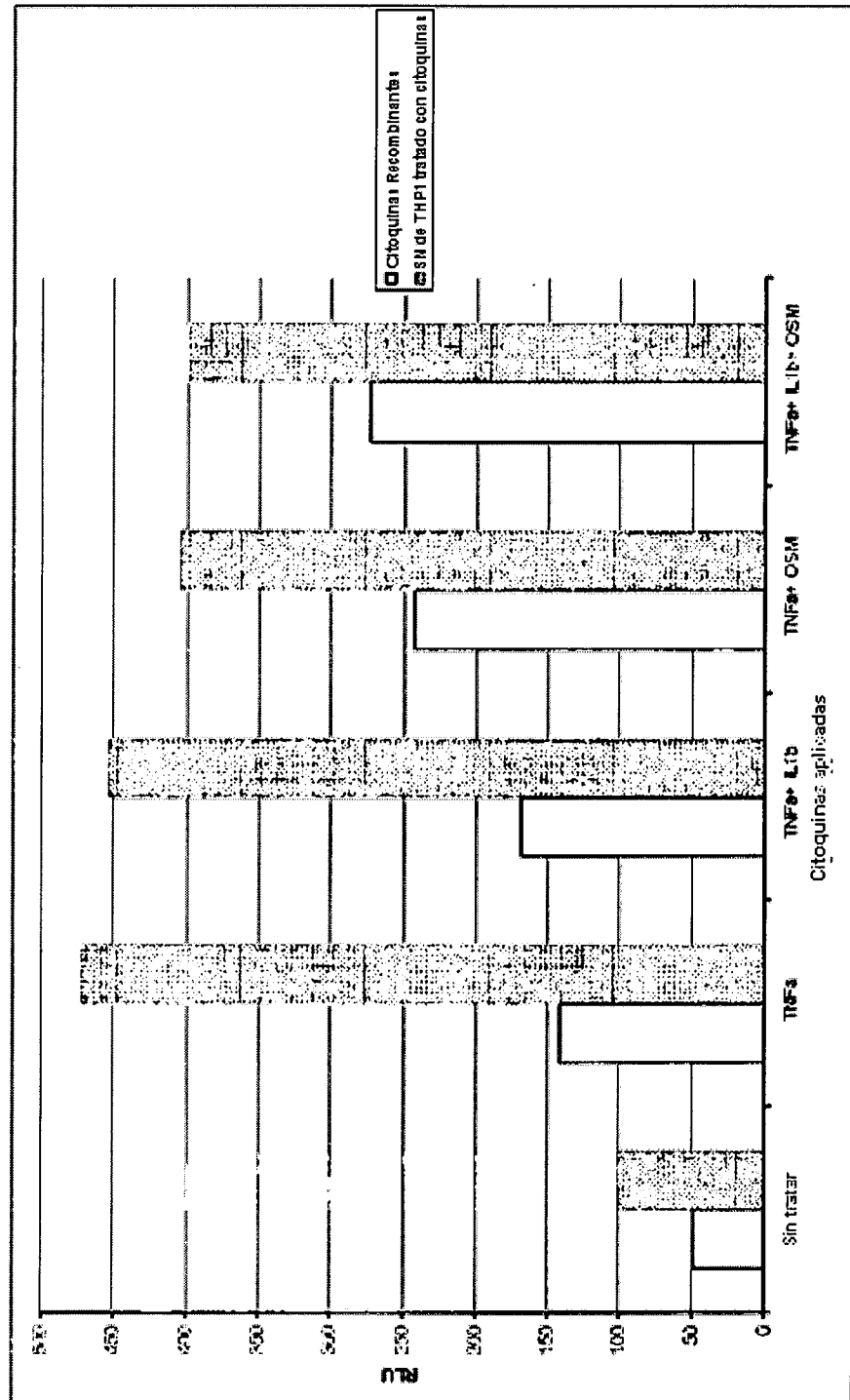


Figura 3

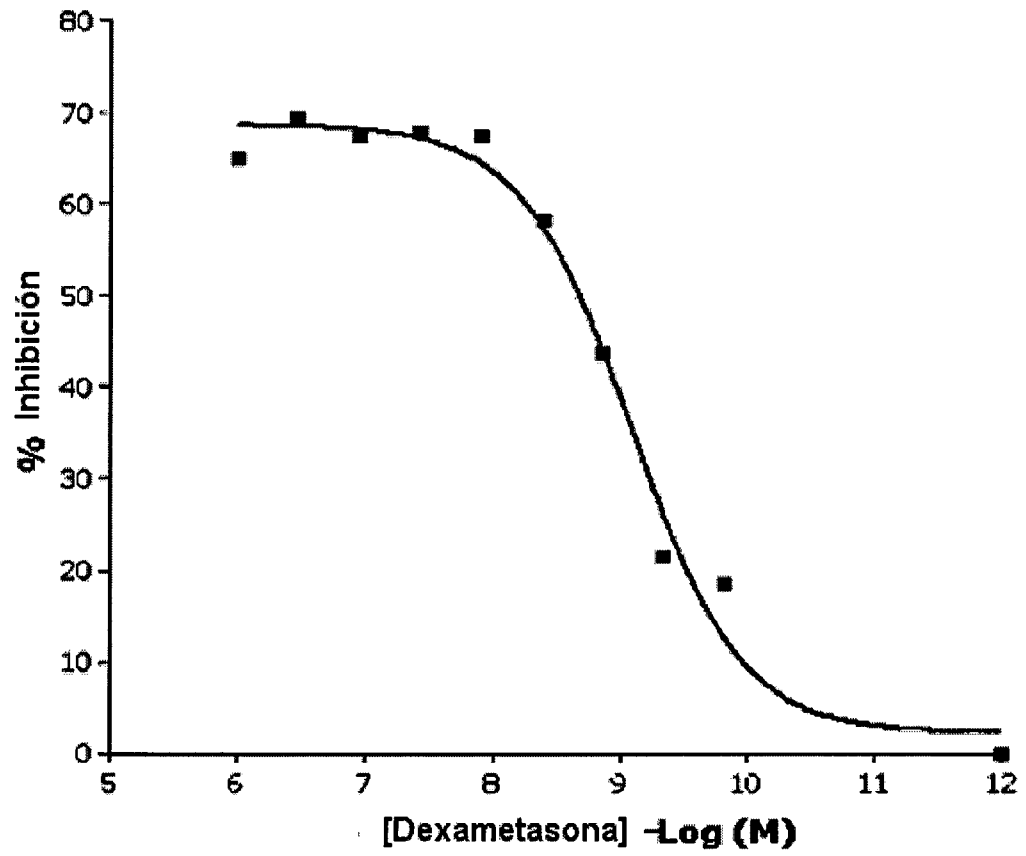


Figura 4

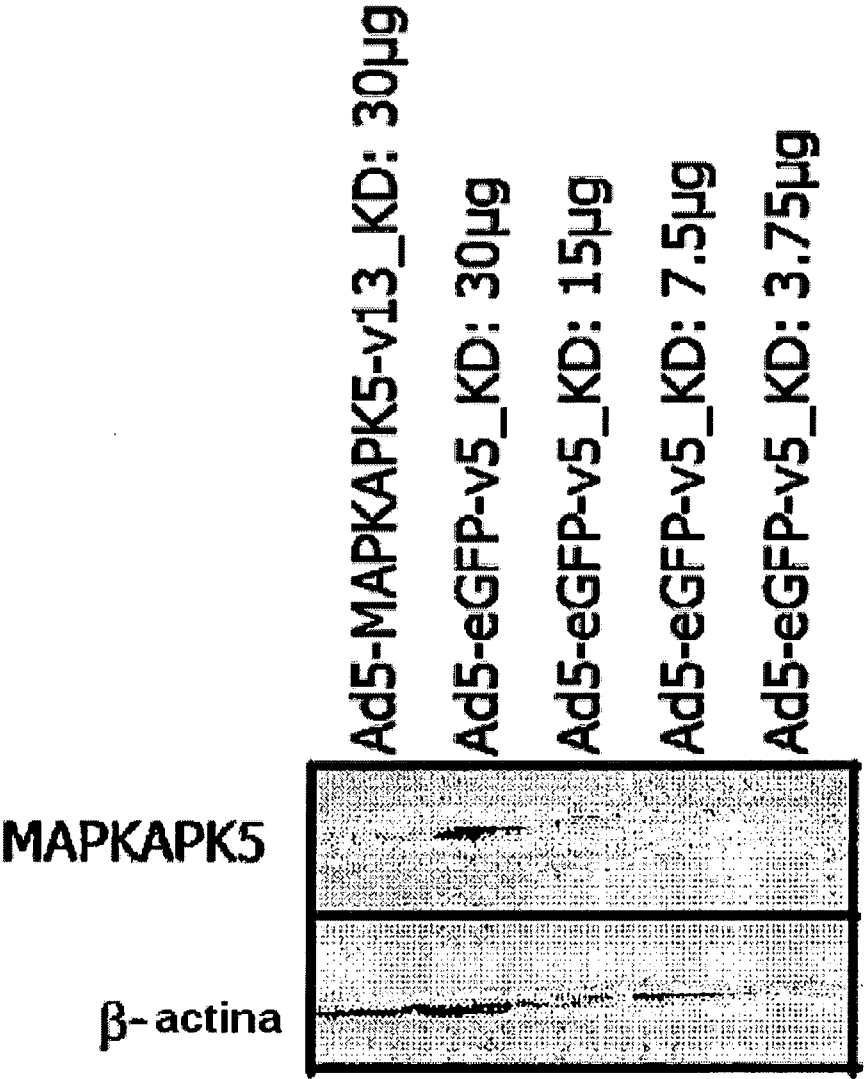
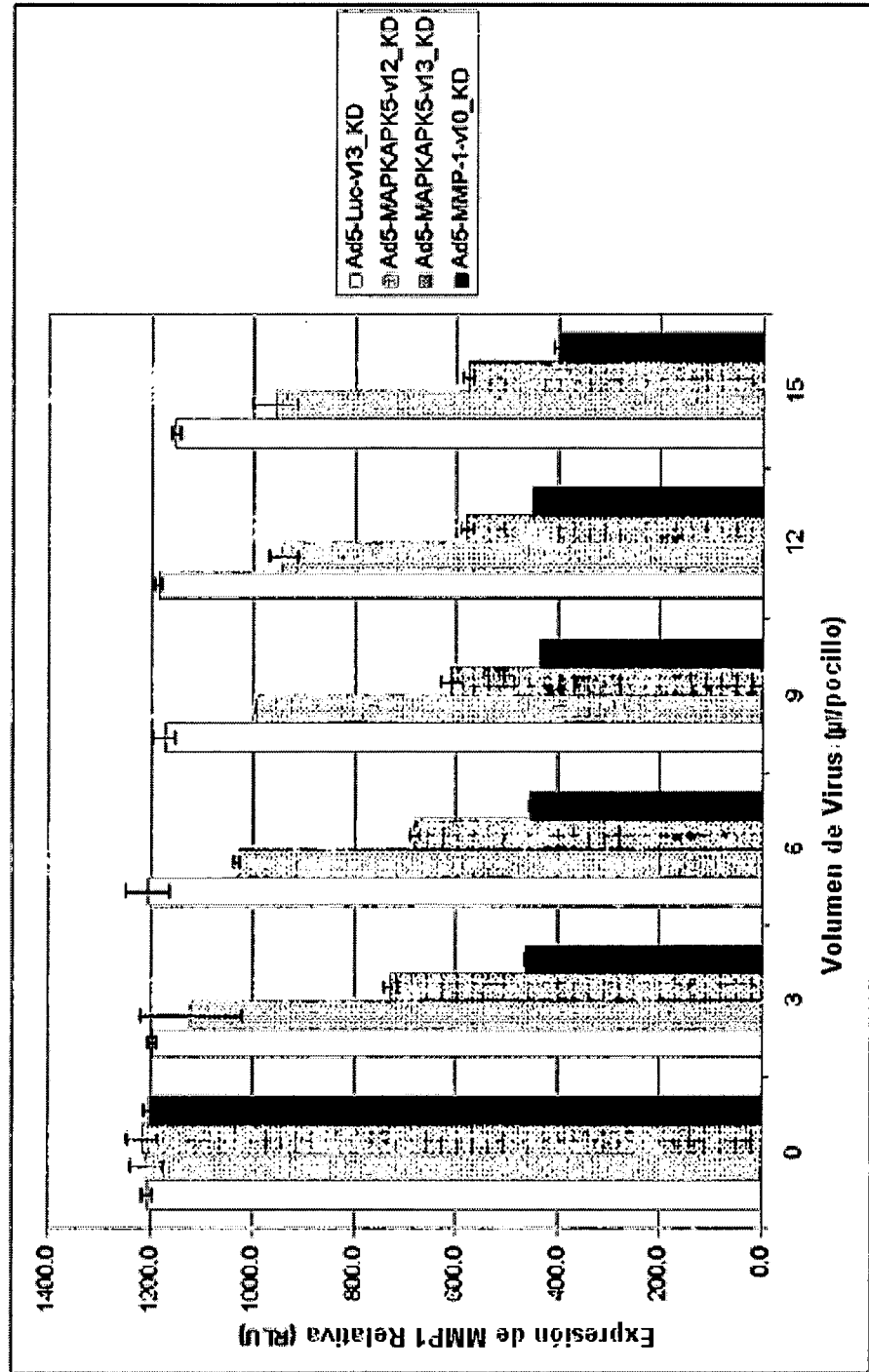


Figura 5



6/7

Figura 6A

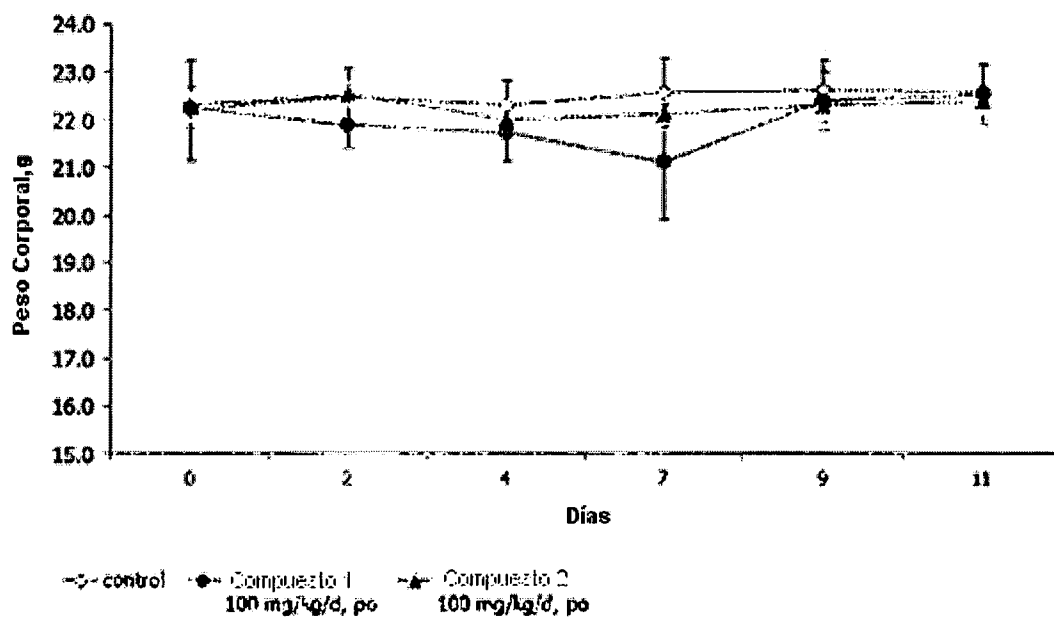


Figura 6B

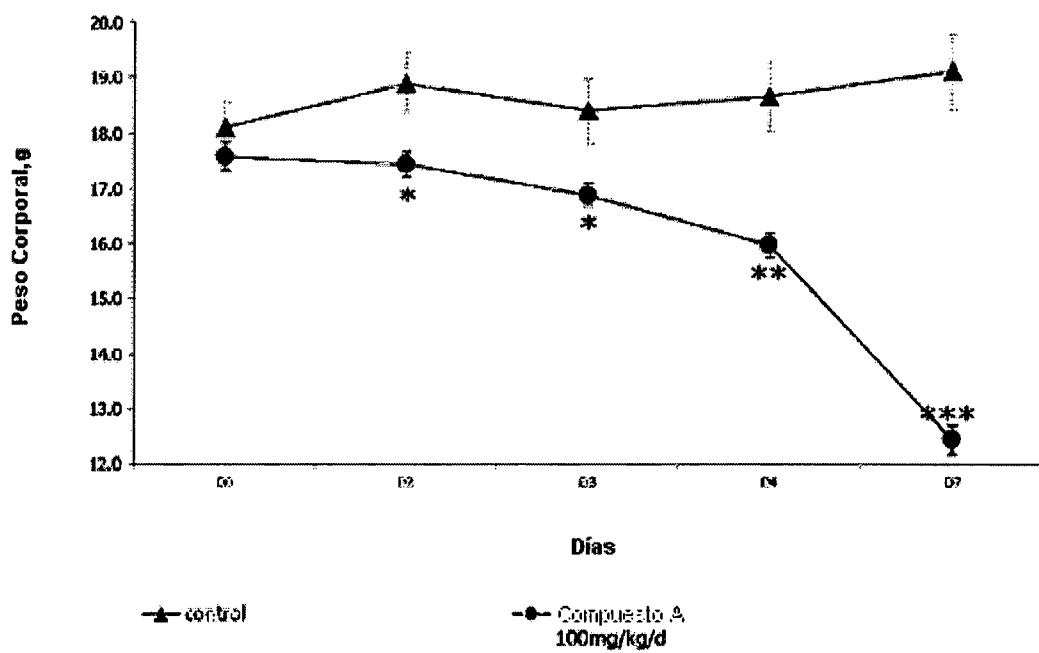
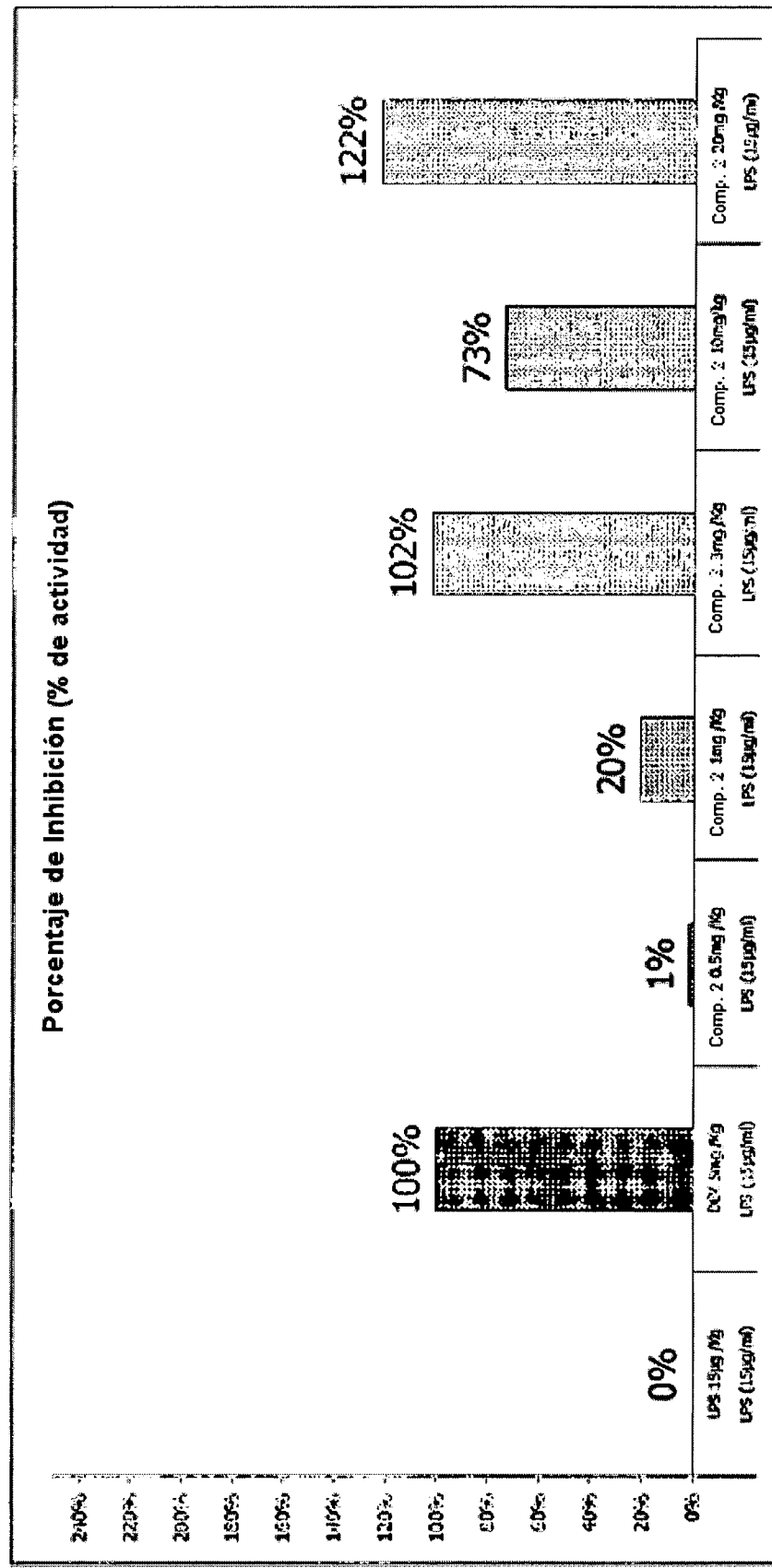
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

Figura 7



LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Galapagos N.V.
Andrews, Martin J I
Chambers, Mark S
5 Bar, Gregory
Van de Poel, Hervé

<120> COMPUESTOS DE TIRAZOLOPIRAZINA UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE
10 ENFERMEDADES DEGENERATIVAS E INFLAMATORIAS

<130> GAL-129-WO-PCT

<150> US 61/145,827
<151> 2009-01-20
15 <150> US 61/126,833
<151> 2008-05-07

<160> 6
20 <170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 19
25 <212> ADN

<213> artificial

<220>
30 <223> Secuencia objetivo

<400> 1
gctgaccctg aagttcatc 19

35 <210> 2
<211> 19
<212> ADN
<213> Artificial

40 <220>

<223> Secuencia objetivo

<400> 2
45 ggttacctaa ggggtgtggc 19

<210> 3
<211> 19
<212> ADN
50 <213> Artificial

<220>
<223> Secuencia objetivo

55 <400> 3
ctctgagtg c agtgaaatc 19



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION	PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD	DISEÑO INDUSTRIAL	
(21) N° de solicitud: PCT/EP2009/055500		(22) Fecha de solicitud: 06.05.2009	
(51) Clasificación Internacional: C07D 519/00, A61K 31/4985, A61K 31/4995, A61P 19/02.			
(71) Solicitante(s): GALÁPAGOS NV			
(72) Inventor(es): ANDREWS, James Martin Inglis. CHAMBERS, Mark Stuart. VAN DE POËL, Hervé. BAP, Grégory Louis Joseph.			
(74) Apoderado: MAURICIO PATIÑO BOINET			
(30) Prioridad	(31) N°. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/126, 833	07.05.2008	EE.UU.
	61/145, 827	20.01.2009	EE.UU.
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07/12/2010		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solici. PCT		Fecha: 12.11.2009	
Fecha de presentación de la solicitud: <i>Fecha (dd/mm/aa) 06.05.2009</i>		No. Publicación: WO/2009/135885	
No. de solicitud: PCT/EP2009/055500			
(54) Título: Compuestos pirazina fusionados útiles para el tratamiento de enfermedades degenerativas e inflamatorias.			

AL DILIGENCIAR POR FAVOR NO VARIAR EL TAMAÑO DE LA TARJETA

ESTA SE IMPRIME EN CARTULINA AMARILLA



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

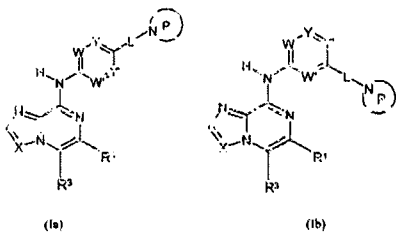
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: PCT/EP2009/055500		(22) Fecha de solicitud: 06.05.2009	
(51) Clasificación Internacional: C07D 519/00, A61K 31/4985, A61K 31/4995, A61P 19/02.			
(71) Solicitante(s): GALÁPAGOS NV			
(72) Inventor(es): ANDREWS, James Martin Inglis. CHAMBERS, Mark Stuart, VAN DE POËL, Hervé. BAR, Grégory Louis Joseph.			
(74) Apoderado: MAURICIO FABIÑO ECHIHET			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/126, 833	07.05.2008	EE.UU.
	61/145, 827	20.01.2009	EE.UU.
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07/12/2010		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solici. PCT		Fecha: 12.11.2009	
Fecha de presentación de la solicitud: 06.05.2009		No. Publicación : WO/2009/135885	
No. de solicitud PCT/EP2009/055500			



(54) Título: Compuestos pirazina fusionados útiles para el tratamiento de enfermedades degenerativas e inflamatorias

(57) Resumen: Se describen nuevos compuestos de [1,2,4]triazol[1,5-a]pirazina e imidazo[1,2-a]pirazina que poseen una fórmula representada por las siguientes: Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib)- Los compuestos se pueden preparar como composiciones farmacéuticas, y se pueden utilizar para la prevención y el tratamiento de una variedad de afecciones en mamíferos incluyendo los seres humanos, que incluye a modo de ejemplo no limitativo, dolor, inflamación, y otros

CONTINUA AL RESPALDO ...

AL DILIGENCIAR POR FAVOR NO VARIAR EL TAMAÑO DE LA TARJETA

ESTA SE IMPRIME EN CARTULINA BLANCA

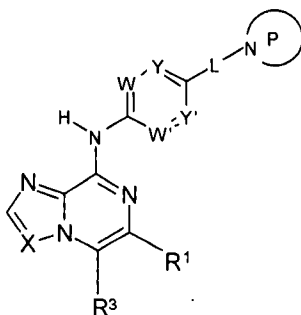
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		

(21) Nº de solicitud: PCT/EP2009/055500				(51) Int Cl: C07D 519/00, A61K 31/4985, A61K 31/4995, A61P 19/02.
(22) Fecha de solicitud: 06.05.2009				(71) Solicitante(s): GALÁPAGOS NV
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): ANDREWS, James Martin Inglis. CHAMBERS, Mark Stuart. VAN DE POËL, Hervé. BAR Grégory Louis Joseph.
	61/126, 833 61/145, 827	07.05.2008 20.01.2009	EE.UU. EE.UU.	(74) Apoderado: MAURICIO PATIÑO BOINET
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07/12/2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06.05.2009 No. de solicitud: PCT/EP2009/055500				(87) Publicación internacional: Fecha: Fecha(dd/mm/aa) PCT/EP2009/055500 No. Publicación : PCT/EP2009/055500
(54) Título: Compuestos pirazina fusionados útiles para el tratamiento de enfermedades degenerativas e inflamatorias				

Resumen - Reivindicación(es):

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de conformidad con la fórmula Ia:



(Ia)

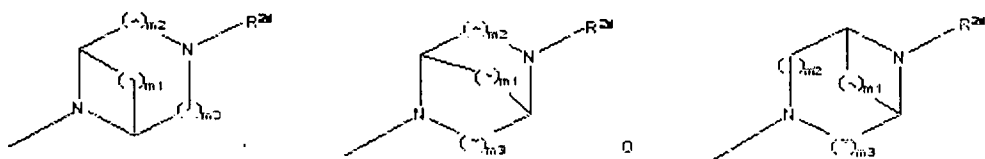
caracterizado porque

cada uno de W, W', Y, e Y' es independientemente CR^{2a} o N; con la condición de que no más de dos de W, W', Y, e Y' puedan ser N al mismo tiempo;

X es N o CH;

L se selecciona de un enlace simple, -CO-, -SO-, -SO₂-, -N(R^{2c})CO-, y -N(R^{2c})SO₂-;

el anillo P se encuentra sustituido o no sustituido:



R¹ es H, o alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

cada uno de R^{2a} se selecciona independientemente de H, alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, haloalquilo de C₁-C₆ no sustituido, alcoxi de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ciano, y halo;

cada uno de R^{2c} se selecciona independientemente de H y alquilo de C₁-C₆;

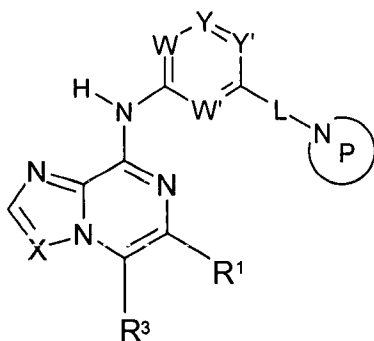
R^{2d} es H, cicloalquilo de C₃-C₈, o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, o cicloalquilo de C₃-C₈; cada uno m₁, m₂ y m₃ es independientemente 1 ó 2;

R³ se selecciona de arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo

sustituido o no sustituido;

o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable.

2.- Un compuesto de conformidad con la fórmula Ib:



(Ib)

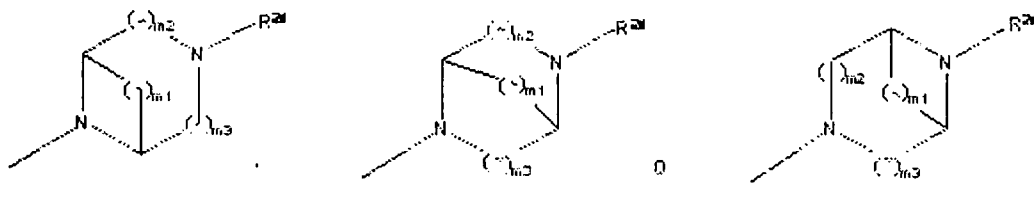
caracterizado porque

cada uno de W, W', Y, e Y' es independientemente CR^{2a} o N; con la condición de que no más de dos de W, W', Y, e Y' puedan ser N al mismo tiempo;

X es N o CH;

L se selecciona de un enlace simple, -CO-, -SO-, -SO₂-, -N(R^{2c})CO-, y -N(R^{2c})SO₂-;

el anillo P se encuentra sustituido o no sustituido:



R¹ es H, o alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

cada uno de R^{2a} se selecciona independientemente de H, alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, haloalquilo de C₁-C₆ no sustituido, alcoxi de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ciano, y halo;

cada uno de R^{2c} se selecciona independientemente de H y alquilo de C₁-C₆;

R^{2d} es H, cicloalquilo de C₃-C₈, o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, o cicloalquilo de C₃-C₆; cada uno de m₁, m₂ y m₃ es

independientemente 1 ó 2;

R^3 se selecciona de arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido; y

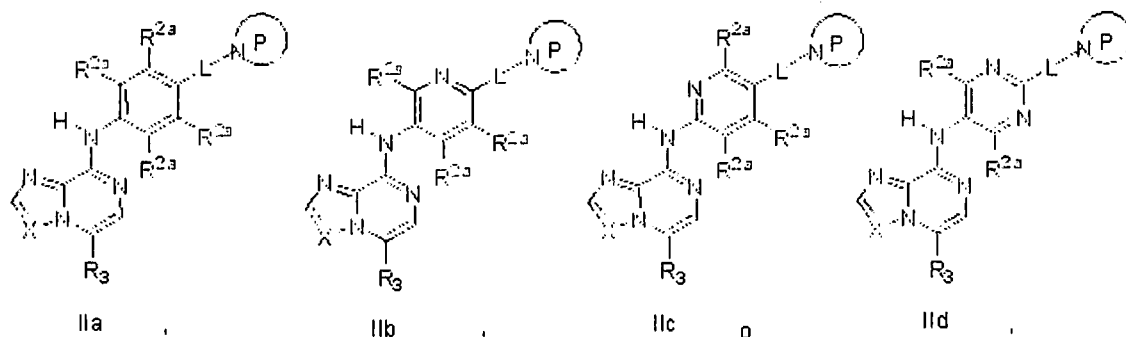
o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable.

3.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque L es un enlace simple, $-CO-$, o $-N(R^{2c})CO-$.

4.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque R^1 es Me, Et, n-Pr, o i-Pr.

5.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque R^1 es H.

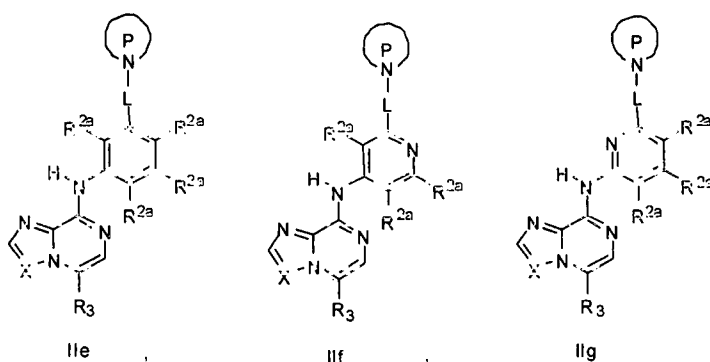
6.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es de conformidad con la fórmula IIa, IIb, IIc, o IId:



en donde L y el anillo P son de conformidad con la reivindicación 1; cada uno de R^{2a} se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, ciano, y halo; y R^3 se selecciona independientemente de arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

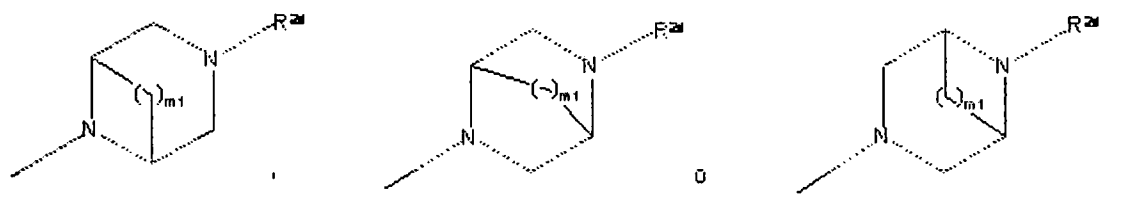
7.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque es de conformidad con

las fórmulas IIe, IIIf, o IIg:



en donde L y el anillo P son de conformidad con la reivindicación 1; cada uno de R^{2a} se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi de C_1-C_6 sustituido o no sustituido, ciano, y halo; y R^3 se selecciona independientemente de arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

8.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque el anillo P se encuentra sustituido o no sustituido:



9.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque R^{2a} es H, alquilo de C_1-C_6 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_6 no sustituido, alcoxi de C_1-C_6 no sustituido, ciano, o halo.

10.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque R^{2a} es Me, Et, Pr, iso-Pr, Cl, F, CN, OMe, o CF_3 .

11.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque R^{2a} es H.

12.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 se selecciona a partir de arilo sustituido o no sustituido.

13.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con halo, ciano, amido opcionalmente sustituido con alquilo de C_1-C_6 no sustituido, o alcoxi de C_1-C_6 no sustituido.

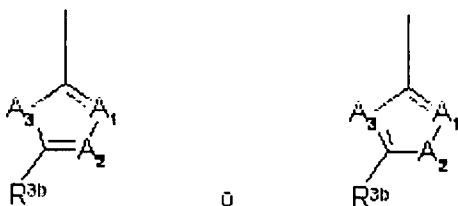
14.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, ciano, OMe, OEt, O-*n*-Pr, O-*i*-Pr o amido opcionalmente sustituido con Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr.

15.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 se selecciona de heteroarilo sustituido o no sustituido.

16.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 se selecciona de fenilo, piridilo, indolilo, isoindolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, y tiazolilo, cada uno de los cuales puede no estar sustituido o sustituido con hidroxilo, ciano, halo, o amido opcionalmente sustituido con alquilo de C_1-C_6 no sustituido.

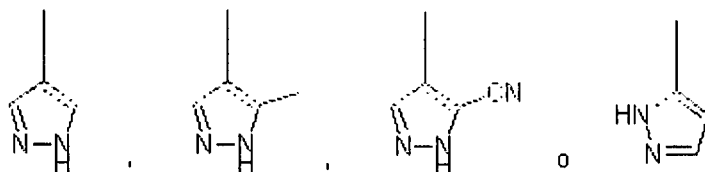
17.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 se selecciona de fenilo, piridilo, indolilo, isoindolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, y tiazolilo, cada uno de los cuales puede no estar sustituido o sustituido con hidroxilo, ciano, F, Cl, Br, o amido opcionalmente sustituido con Me, Et, *n*-Pr, o *i*-Pr.

18.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 es

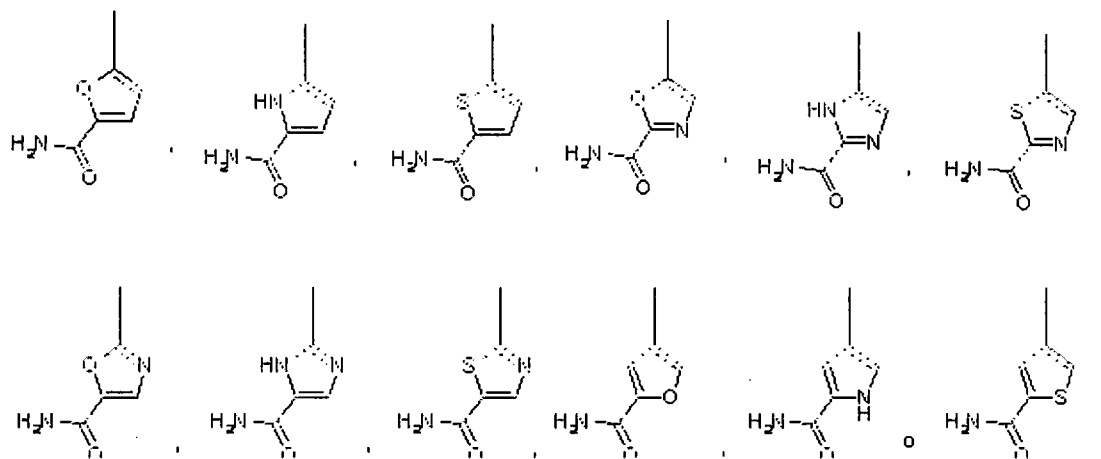


y cada uno de A^1 , A^2 y A^3 se selecciona independientemente de S, O, N, NR^{3a} , y CR^{3a} ; cada uno de R^{3a} es independientemente H o alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido; y R^{3b} es $CONH_2$, $CONHMe$, o CN.

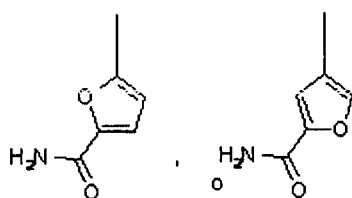
19.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 es



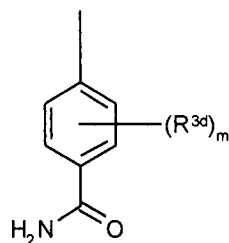
20.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 es



21.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 es

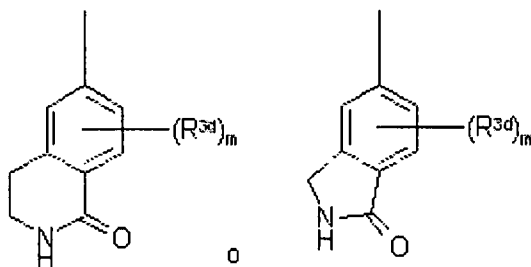


22.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 es



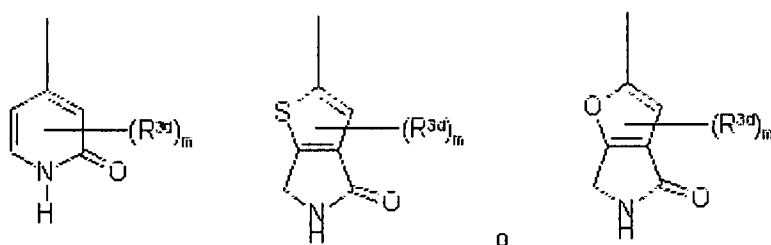
y en donde el subíndice m se selecciona de 0, 1, 2, 3, y 4; y cada R^{3d} es independientemente alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido o halo.

23.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 es



y en donde el subíndice m se selecciona de 0, 1, 2, 3, y 4; y cada R^{3d} es independientemente alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido o halo.

24.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^3 es

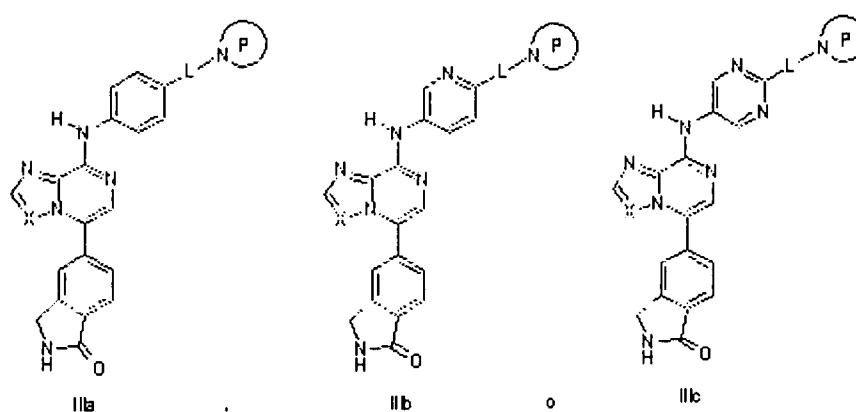


y en donde el subíndice m se selecciona de 0, 1, 2, ó 3; y cada R^{3d} es independientemente alquilo de C_1-C_6 sustituido o no sustituido o halo.

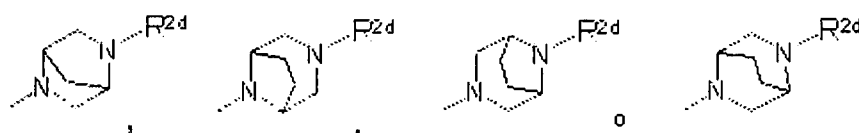
25.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22-24, caracterizado porque m es 1 ó 2; y cada R^{3d} es independientemente Me, Cl o F.

26.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22-24, caracterizado porque m es 0.

27.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es de conformidad con la fórmula IIIa, IIIb, o IIIc:

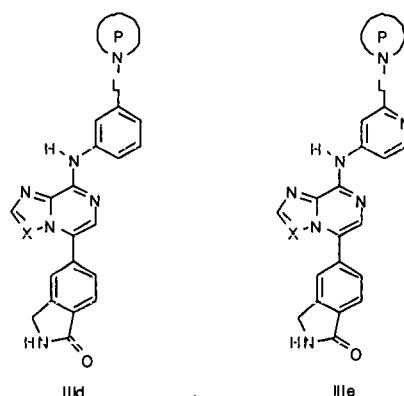


y X es de conformidad con la reivindicación 1; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es

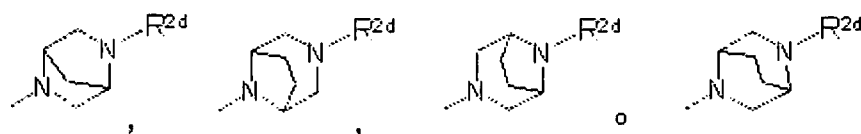


y R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con halo, o cicloalquilo de C_3-C_8 .

28.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque es de conformidad con la fórmula IIIId, o IIIIe:

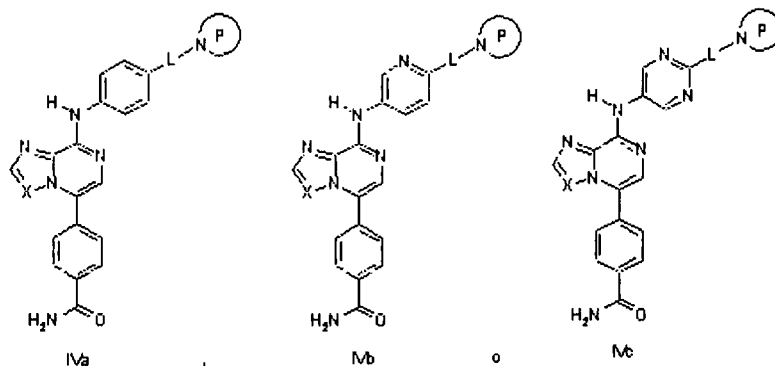


y X es de conformidad con la reivindicación 1; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es

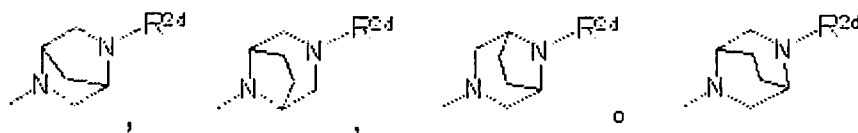


y R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, o cicloalquilo de C_3-C_8 .

29.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es de conformidad con la fórmula IVa, IVb, o IVc:

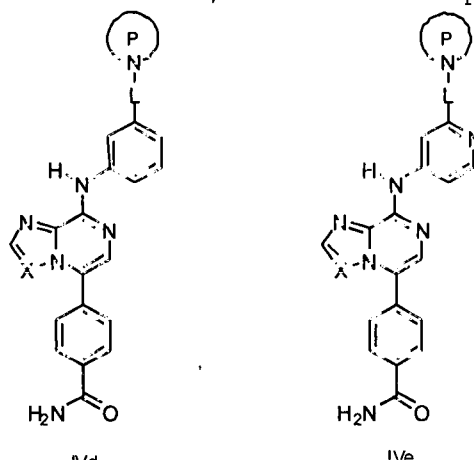


y X es de conformidad con la reivindicación 1; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es

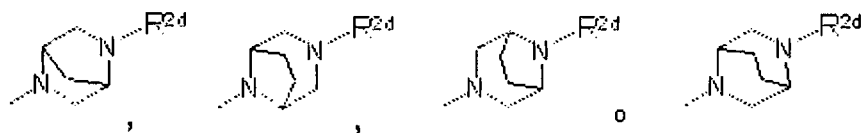


y R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, o cicloalquilo de C_3-C_8 .

30.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque es de conformidad con la Fórmula IVd, o IVe:

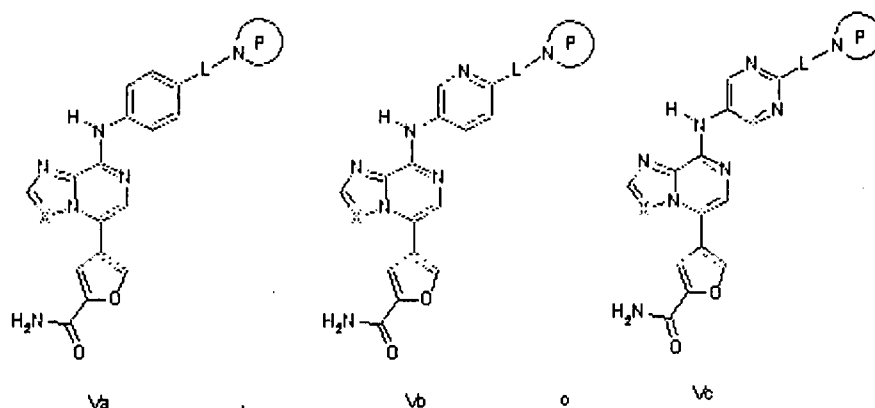


y X es de conformidad con la reivindicación 1; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es

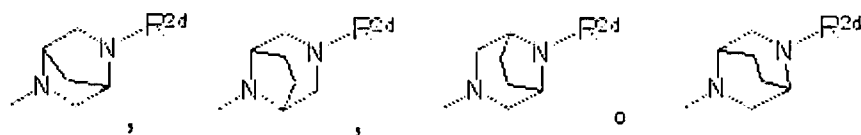


y R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, o cicloalquilo de C_3-C_8 .

31.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es de conformidad con la fórmula Va, Vb, o Vc:

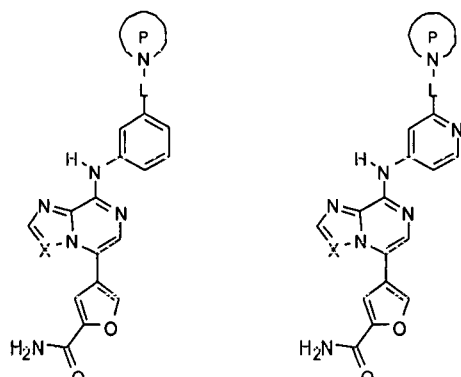


y X es de conformidad con la reivindicación 1; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es

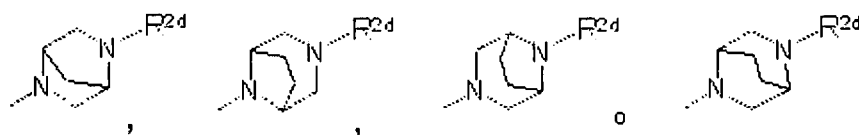


y R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, amido o cicloalquilo de C_3-C_8 .

32.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque es de conformidad con la fórmula Vd, o Ve:

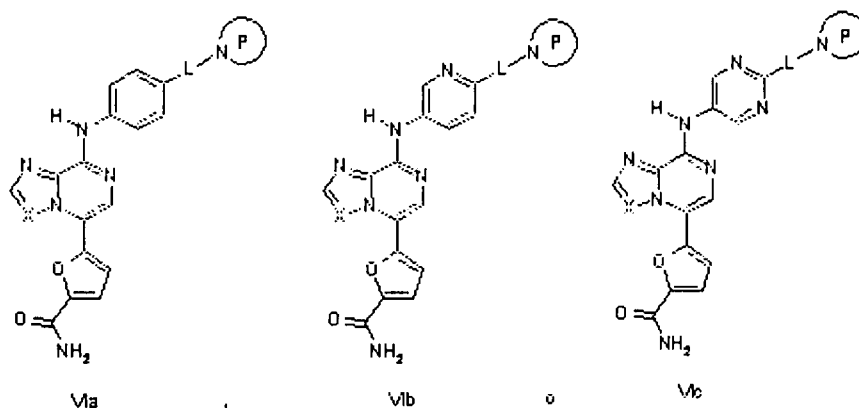


y X es de conformidad con la reivindicación 1; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es



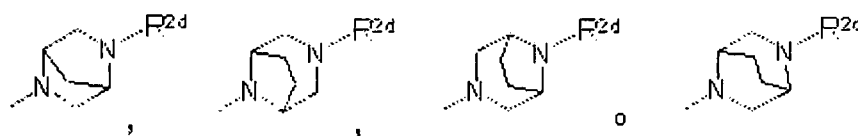
y R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, amido o cicloalquilo de C_3-C_8 .

33.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es de conformidad con la



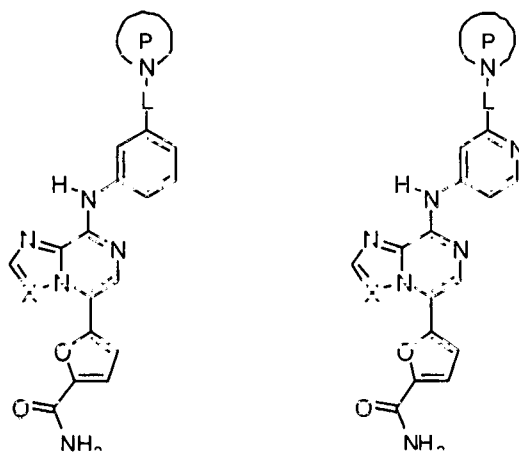
fórmula VIa, VIb, o VIc:

y X es de conformidad con la reivindicación 1; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es

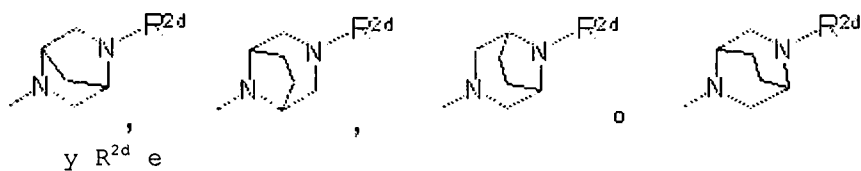


y R^{2d} es H, cicloalquilo de C_3-C_8 , o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, amido o cicloalquilo de C_3-C_8 .

34.- Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque es de conformidad con la fórmula VIId, o VIe:



y X es de conformidad con la reivindicación 1; L es un enlace simple, -CO-, o -NHCO-; el anillo P es



RESUMEN

Se describen nuevos compuestos de [1.2.4]triazol[1,5-a]pirazina e imidazo[1,2-a]pirazina que poseen una formula representada por las siguientes: Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib)- Los compuestos se pueden preparar como composiciones farmacéuticas, y se pueden utilizar para la prevención y el tratamiento de una variedad de afecciones en mamíferos incluyendo los seres humanos, que incluye a modo de ejemplo no limitativo, dolor, inflamación, y otros

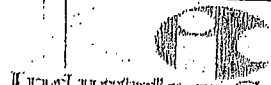
REIVINDICACIÓN(ES):

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152830- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 17:05:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art.33 Decisión 486/00

- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒
- ☒
- ☒
- ☒

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

ISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐
- ☐
- ☐
- ☐

Indicación que se solicita Diseño Industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

QUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐
- ☐
- ☐
- ☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020



Doctor(a)
PATIÑO BONNET MAURICIO
Apoderado(a) y/o Representante de
GALAPAGOS N.V

REFERENCIA	Radicación No.	10 152830
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/055500
	Fecha inicio fase nacional	07/12/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	000406

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 36 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Se informa la solicitante que el capítulo reivindicatorio (folios 145 a 156), no se tendrá en cuenta en el futuro, para efectos posteriores de trámite y de estudio.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal E) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título II de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 152830



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

07 ENE. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11