

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N°

03-69684

64 TÍTULO NUEVOS COMPUESTOS ANTIINFLAMA
TÓRICOS DE TRIAZOLIPIRIDINAS

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/437, C07D471/04

71 SOLICITANTE

PFIZER PRODUCTS INC

Eastern Point Road, Estado de Connecticut,

DOMICILIO Estados Unidos de América

74. APODERADO

CARLOS R OLARTE

22. BOGOTÁ, D C

AGOSTO 14, 2003

QF

PETITORIO

111

1



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 069684 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03069684 00000000

Folios: 30

Fecha (AMB): 2003-08-14 08:54:00

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2520 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ión

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC.

Dirección: Eastern Point Road, Estado de Connecticut, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: Connecticut, Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bta / TP 74.295

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: 1. Mark Anthony Dombroski, 2. Allen Jacob Duplantier, 3. Ellen Ruth Laird, 4. Michael Anthony Letavic, 5. Kim Francis McClure.

Dirección: 1, 2, 4, y 5. Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América;

3. 2435 Mallard Circle, Longmont Colorado 80504, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE.

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/00424

Fecha Febrero 8, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/072579

Fecha Septiembre 19, 2002

6 Título (54)

NUEVOS COMPUESTOS ANTINFLAMATORIOS DE TRIAZOLOPIRIDINAS.

7 Clasificación Internacional (51)

A61K31/437 ; C07D471/04

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 9, 2001

(31) Número de Solicitud

60/274.840

9

Comprobante de pago No. 55270, 55271

Fecha 08-08-03

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

10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, el fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ 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 del 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 12 x 12
- ☐ 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: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS K. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

**Tabla de
Contenido**

3 4

1	Comprobante de Pago
2	Poder
3	Dodumento de Cesion
4	Solicitud Internacional
5	Traduccion Solicitud Internacional
6	Examen Preliminar
7	Busqueda Internacional
8	
9	
10	
11	
12	

**Guías
clasificadoras
a Color
MyM**

4 5

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 63869644 00000000 Folios: 38
Fecha (Ord): 2003-08-14 08:54:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 55,270
FECHA : AGOSTO 8 DE 2003

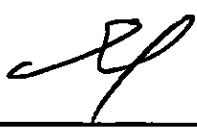
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15117336	08/08/2003	3,400,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	91 TASA ANUAL DE MANTENIMIENTO DE PA	208,000.00
	TOTAL :	\$ 208,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5 H

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 83869664 00000000 Folios: 30
Fecha (AMD): 2003-08-14 00:51:00
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 55,271
FECHA : AGOSTO 8 DE 2003

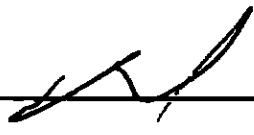
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15117336	08/08/2003	3,400,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	91 TASA ANUAL DE MANTENIMIENTO DE PA	208,000.00
	TOTAL :	\$ 208,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER PRODUCTS INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

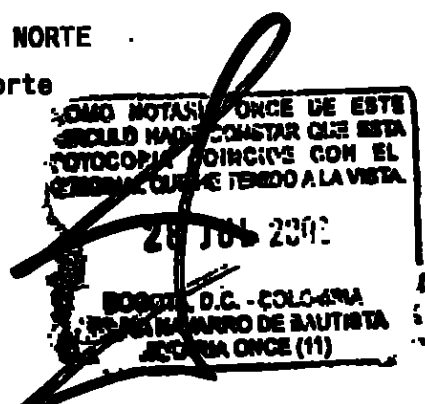
1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento Público
3. ha sido firmado por K. Greenwood
4. ejerce funciones de Notario Público
5. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

6. En Londres
7. El 17 de julio de 2003
8. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
9. No. G210435
10. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
11. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia para archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

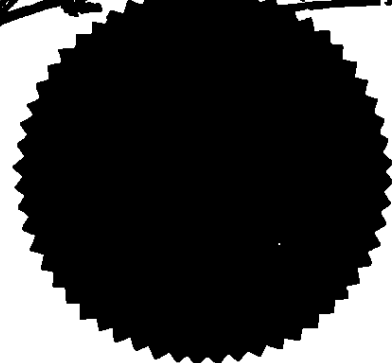
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dar fe de lo actuado, así mismo facultad para sustituir los presentes y revocar dichas sustituciones.

Poder

ONCE DE ESTE
HABER CONSTATADO QUE ESTA
COPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE SE TIENE A LA VISTA

28 JUL 2003

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
DE ALFONSO DE BAUTISTA
NÚMERO (11)



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Vice President
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

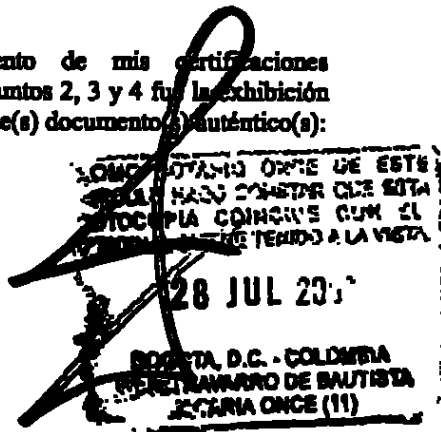
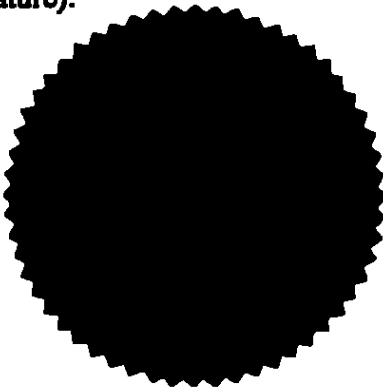
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14* Day Of *July* 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNE ENGALL AND FREEMAN



97

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le **17 July 2003**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

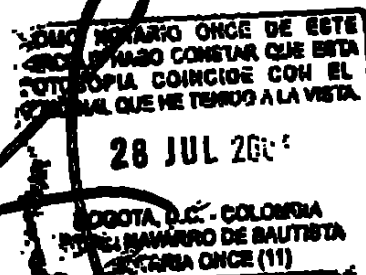
8. Number/sous No **G210435**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **R. Bowden**



For the Secretary of State Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



CESION A PFIZER PRODUCTS INC.

CO-1

1/2 H 10

Por una contraprestación valiosa pagada a nosotros, por PFIZER PRODUCTS INC., una compañía organizada bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente yo (nosotros) vendemos y cedemos a la mencionada PFIZER PRODUCTS INC., todos mis (nuestros) derechos, título e interés en y referente a mi (nuestra) invención para una mejora nueva y útil en COMPUESTOS ANTI-INFLAMATORIOS NOVEL TRIAZOLO-PIRIDINAS en cuanto a la República de Colombia, tan totalmente como se describe en la especificación, y por el presente yo (nosotros) autorizamos y solicitamos al Comisionado de patentes de Colombia que expida tal patente a la mencionada PFIZER PRODUCTS INC., de acuerdo con esta cesión.

En testimonio de lo anterior, firmamos en estas fechas:

Nombres

Mark Anthony Dombroski - Allen Jacob Duplantier

Ellen Ruth Laird Lugar y fecha: Bodler, Co, 1/7/ 02 - firmado

Michael Anthony Letavic - Kim Francis McClure

PC11890AGXB

CESION A PFIZER PRODUCTS INC.

CO-1

Por una contraprestación valiosa pagada a nosotros, por PFIZER PRODUCTS INC., una compañía organizada bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente yo (nosotros) vendemos y cedemos a la mencionada PFIZER PRODUCTS INC., todos mis (nuestros) derechos, título e interés en y referente a mi (nuestra) invención para una mejora nueva y útil en COMPUESTOS ANTI-INFLAMATORIOS NOVEL TRIAZOLO-PIRIDINAS en cuanto a la República de Colombia, tan totalmente como se describe en la


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Interpreté Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

especificación, y por el presente yo (nosotros) autorizamos y solicitamos al
Comisionado de patentes de Colombia que expida tal patente a la mencionada PFIZER
PRODUCTS INC., de acuerdo con esta cesión.

En testimonio de lo anterior, firmamos en estas fechas:

Nombres y firmas

Mark Anthony Dombroski 14 diciembre, 2001- Groton, Connecticut, Estados Unidos

Allen Jacob Duplantier 17 diciembre, 2001- Groton, Connecticut, Estados Unidos

Ellen Ruth Laird- solo nombre, sin firma.

Michael Anthony Letavic 14 diciembre, 2001- Groton, Connecticut, Estados Unidos

Kim Francis McClure 14 diciembre, 2001-Groton, Connecticut, Estados Unidos

Sello notarial: Certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham
en Surrey, 14 enero, 2002 por el Notario Kenneth Greenwood- Horne Engall &
Freeman. Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones Notario Público
4. Lleva el sello de tal Notario Público
CERTIFICADO
5. En Londres
6. El 16 de enero de 2002
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad.
8. No. G979309
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de M. Monaghan - Por Secretario de Estado

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Marlen Neira C
Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in NOVEL TRIAZOLO-PYRIDINES ANTI-INFLAMMATORY COMPOUNDS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Place, date and signature - Mark Anthony DOMBROSKI

Place, date and signature - Allen Jacob DUPLANTIER

Boulder CO, 1/2/00 Ellen Ruth Laird
Place, date and signature - Ellen Ruth LAIRD

Place, date and signature - Michael Anthony LETAVIC

Place, date and signature - Kim Francis MCCLURE

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in NOVEL TRIAZOLO-PYRIDINES ANTI-INFLAMMATORY COMPOUNDS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Mark Anthony Dombroski 14 December 2001
Place, date and signature - Mark Anthony DOMBROSKI Groton, Connecticut, USA

Allen Jacob DuPlantier 17 December 2001
Place, date and signature - Allen Jacob DUPLANTIER Groton, Connecticut, USA

Place, date and signature - Ellen Ruth LAIRD

Michael Anthony D'Avic 14 December 2001
Place, date and signature - Michael Anthony D'AVIC Groton, Connecticut, USA

Kim Francis McClure 14 December 2001
Place, date and signature - Kim Francis MCCLURE Groton, Connecticut, USA

Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This

Day Of

14th
Jan 2002
KENNETH GREENWOOD

NOTARY PUBLIC

HORNE ENGALL AND FREEMAN

7597

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

14

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 16 January 2002

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G979309

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: M. Monaghan



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/072579 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04,
A61K 31/435, A61P 29/00 // (C07D 471/04, 249:00,
221:00)

(US). MCCLURE, Kim, Francis [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(21) International Application Number: PCT/IB02/00424

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(22) International Filing Date: 8 February 2002 (08.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/274,840 9 March 2001 (09.03.2001) US

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (*for all designated States except US*): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): DOMBROSKI,
Mark, Anthony [US/US]; Pfizer Global Research & De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
DUPLANTIER, Allen, Jacob [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US). LAIRD, Ellen, Ruth [US/US]; 2435
Mallard Circle, Longmont, CO 80504 (US). LETAVIC,
Michael, Anthony [US/US]; Pfizer Global Research and
Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340

Published:

— with international search report

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: TRIAZOLOPYRIDINES AS ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

(57) Abstract: The present invention relates to novel triazolo-pyridines of the formula I wherein Het is an optionally substituted 5-membered heterocycle containing one to two heteroatoms selected from nitrogen, sulfur and oxygen wherein at least one of said heteroatoms atoms must be nitrogen; R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₄) alkyl or other suitable substituents; R² is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₄) alkyl or other suitable substituents; s is an integer from 0-5; to intermediates for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their medicinal use. The compounds of the present invention are potent inhibitors of MAP kinases, preferably p38 kinase. They are useful in the treatment of inflammation, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, cancer, reperfusion or ischemia in stroke or heart attack, autoimmune diseases and other disorders.

TRIAZOLOPYRIDINES AS ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

The present invention relates to novel triazolo-pyridines, to intermediates for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their medicinal use. The compounds of the present invention are potent inhibitors of MAP kinases, preferably p38 kinase. They are useful in the treatment of inflammation, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, cancer, reperfusion or ischemia in stroke or heart attack, autoimmune diseases and other disorders.

Intracellular signal transduction is the means by which cells respond to extracellular stimuli. Regardless of the nature of the cell surface receptor (e. g. protein tyrosine kinase or seven-transmembrane G-protein coupled), protein kinases and phosphatases along with phospholipases are the essential machinery by which the signal is further transmitted within the cell [Marshall, J.C. *Cell*, 80, 179-278 (1995)]. Protein kinases can be categorized into five classes with the two major classes being, tyrosine kinases and serine / threonine kinases depending upon whether the enzyme phosphorylates its substrate(s) on specific tyrosine(s) or serine / threonine(s) residues [Hunter, T. *Methods In Enzymology (Protein Kinase Classification)* p. 3, Hunter, T.; Sefton, B. M.; eds. vol. 200, Academic Press; San Diego, 1991].

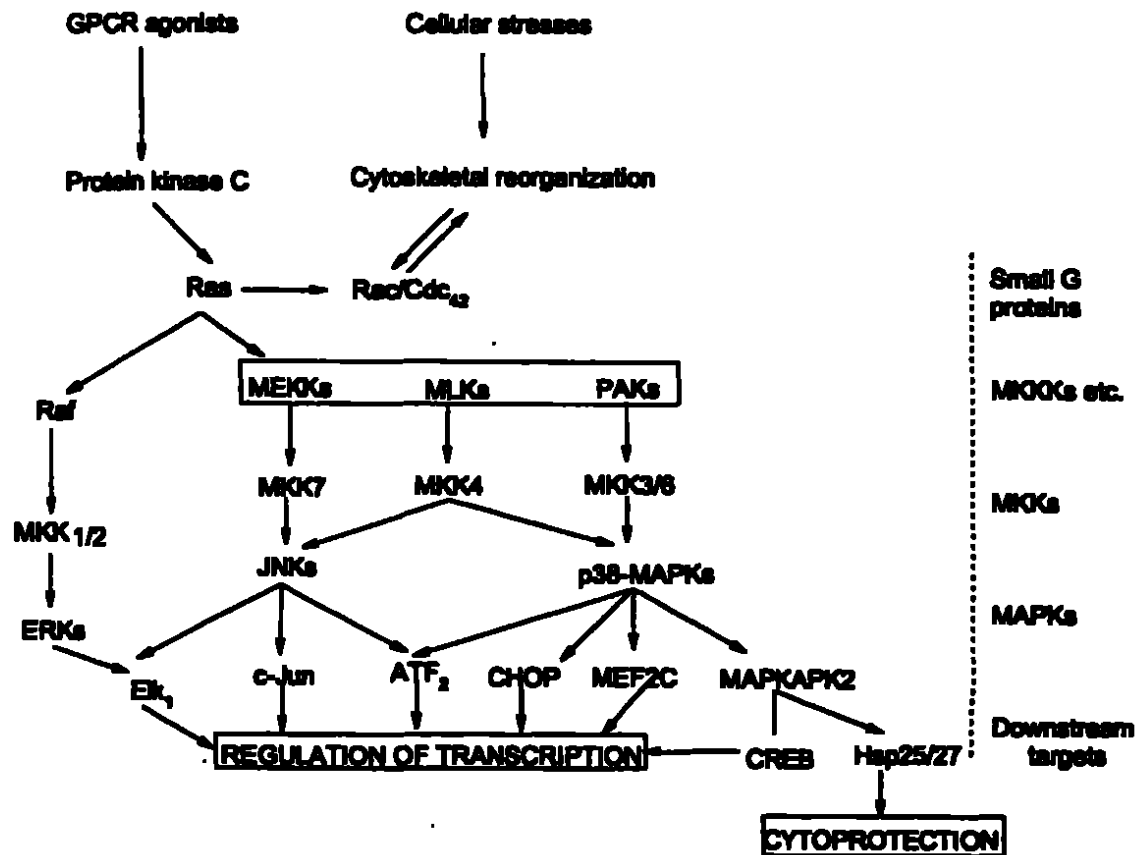
For most biological responses, multiple intracellular kinases are involved and an individual kinase can be involved in more than one signaling pathway. These kinases are often cytosolic and can translocate to the nucleus or the ribosomes where they can affect transcriptional and translational events, respectively. The involvement of kinases in transcriptional control is presently much better understood than their effect on translation as illustrated by the studies on growth factor induced signal transduction involving MAP/ERK kinase [Marshall, C.J. *Cell*, 80, 179 (1995); Herskowitz, I. *Cell*, 80, 187 (1995); Hunter, T. *Cell*, 80, 225 (1995); Seger, R., and Krebs, E.G. *FASEB J.*, 726-735 (1995)].

While many signaling pathways are part of normal cell homeostasis, numerous cytokines (e.g., IL-1 and TNF) and certain other mediators of inflammation (e.g., COX-2, and iNOS) are produced only as a response to stress signals such as bacterial lipopolysaccharide (LPS). Early evidence suggesting that the signal transduction pathway leading to LPS-induced cytokine biosynthesis involved protein kinases came from studies of Weinstein [Weinstein, et al., *J. Immunol.* 151, 3829(1993)] but the specific protein kinases involved were not identified. Working from a similar perspective, Han [Han, et al., *Science* 265, 806(1994)] identified murine p38 as a kinase which is tyrosine phosphorylated in response to LPS. Additional evidence of the involvement of the p38 kinase in LPS-stimulated signal transduction pathway leading to the initiation of proinflammatory cytokine biosynthesis was provided by the discovery of p38 kinase (CSBP 1 and 2) by Lee [Lee; et al., *Nature*, 372, 739(1994)] as the molecular target for a novel class of anti-inflammatory agents. Thus,

compounds which inhibit p38 will inhibit IL-1 and TNF synthesis in human monocytes. Such results have been reported by [Lee, et al., *Int. J. Immunopharmac.*, 10(7), 835(1988)] and [Lee, et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.*, 696, 149(1993)].

FIGURE 1

5

MAP Kinase Family: General Feature

It is now accepted that CSBP/p38 is a one of several kinases involved in a stress-response signal transduction pathway which is parallel to and largely independent of the analogous mitogen-activated protein kinase (MAP) kinase cascade (Figure 1). Stress signals, including LPS, pro-inflammatory cytokines, oxidants, UV light and osmotic stress, activate kinases upstream from CSBP/p38 which in turn phosphorylate CSBP/p38 at threonine 180 and tyrosine 182 resulting in CSBP/p38 activation. MAPKAP kinase-2 and MAPKAP kinase-3 have been identified as downstream substrates of CSBP/p38 which in turn phosphorylate heat shock protein Hsp 27. It is now known that MAPKAP-2 is essential for LPS induced TNF α biosynthesis [Kotlyarov et al. *Nature Cell Biol.*, 1, 94 (1999), see also Cohen, P. *Trends Cell Biol.*, 353-361(1997)].

In addition to inhibiting IL-1 and TNF, CSBP/p38 kinase inhibitors also decrease the synthesis of a wide variety of pro-inflammatory proteins including, IL-6, IL-8, GM-CSF and COX-2. Inhibitors of CSBP/p38 kinase have also been shown to suppress the TNF-induced expression of VCAM-1 on endothelial cells, the TNF-induced phosphorylation and activation

of cytosolic PLA2 and the IL-1 stimulated synthesis of collagenase and stromelysin. These and additional data demonstrate that CSBP/p38 is involved not only cytokine synthesis, but also in cytokine signaling [CSBP/p38 kinase reviewed in Cohen, P. Trends Cell Biol., 353-361 (1997)].

5 Interleukin-1 (IL-1) and Tumor Necrosis Factor (TNF) are biological substances produced by a variety of cells, such as monocytes or macrophages. IL-1 has been demonstrated to mediate a variety of biological activities thought to be important in immunoregulation and other physiological conditions such as inflammation [See, e.g., Dinarello et al., Rev. Infect. Disease, 6, 51 (1984)]. The myriad of known biological activities
10 of IL-1 include the activation of T helper cells, induction of fever, stimulation of prostaglandin or collagenase production, neutrophil chemotaxis, induction of acute phase proteins and the suppression of plasma iron levels.

There are many disease states in which excessive or unregulated IL-1 production is implicated in exacerbating and/or causing the disease. These include rheumatoid arthritis,
15 osteoarthritis, endotoxemia and/or toxic shock syndrome, other acute or chronic inflammatory disease states such as the inflammatory reaction induced by endotoxin or inflammatory bowel disease, tuberculosis, atherosclerosis, muscle degeneration, cachexia, psoriatic arthritis, Reiter's syndrome, rheumatoid arthritis, gout, traumatic arthritis, rubella arthritis, and acute synovitis. Recent evidence also links IL-1 activity to diabetes and pancreatic β cells,
20 Dinarello, J. Clinical Immunology, 5 (5), 287-297 (1985).

Excessive or unregulated TNF production has been implicated in mediating or exacerbating a number of diseases including rheumatoid arthritis, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis, gouty arthritis and other arthritic conditions; sepsis, septic shock, endotoxic shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, adult respiratory distress syndrome,
25 cerebral malaria, chronic pulmonary inflammatory disease, silicosis, pulmonary sarcoidosis, bone resorption diseases, reperfusion injury, graft vs. host reaction, allograft rejection, fever and myalgias due to infection, such as influenza, cachexia secondary to infection or malignancy, cachexia secondary to acquired immune deficiency syndrome (AIDS), AIDS, ARC (AIDS related complex), keloid formation, scar tissue formation, Crohn's disease,
30 ulcerative colitis, or pyrosis.

Interleukin-8 (IL-8) is a chemotactic factor produced by several cell types including mononuclear cells, fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes. Its production from endothelial cells is induced by IL-1, TNF, or lipopolysaccharide (LPS). IL-8 stimulates a number of functions *in vitro*. It has been shown to have chemoattractant properties for
35 neutrophils, T-lymphocytes, and basophils. In addition it induces histamine release from basophils from both normal and atopic individuals as well lysosomal enzyme release and respiratory burst from neutrophils. IL-8 has also been shown to increase the surface

expression of Mac-1 (CD11b/CD18) on neutrophils without *de novo* protein synthesis, this may contribute to increased adhesion of the neutrophils to vascular endothelial cells. Many diseases are characterized by massive neutrophil infiltration. Conditions associated with an increase in IL-8 production (which is responsible for chemotaxis of neutrophils into the inflammatory site) would benefit by compounds which are suppressive of IL-8 production.

IL-1 and TNF affect a wide variety of cells and tissues and these cytokines as well as other leukocyte derived cytokines are important and critical inflammatory mediators of a wide variety of disease states and conditions. The inhibition of these cytokines is of benefit in controlling, reducing and alleviating many of these disease states.

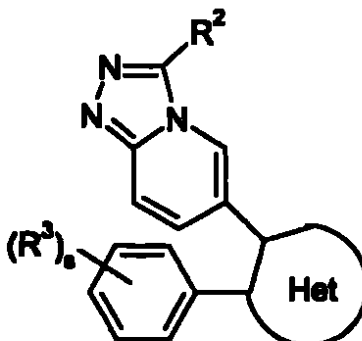
Inhibition of signal transduction via CSBP/p38, which in addition to IL-1, TNF and IL-8 described above is also required for the synthesis and/or action of several additional pro-inflammatory proteins (i.e., IL-8, GM-CSF, COX-2, collagenase and stromelysin), is expected to be a highly effective mechanism for regulating the excessive and destructive activation of the immune system. This expectation is supported by the potent and diverse anti-inflammatory activities described for CSBP/p38 kinase inhibitors [Badger, et al., J. Pharm. Exp. Ther., 279 (3): 1453-1461. (1996); Griswold et al., Pharmacol. Comm., 7, 323-229 (1996)].

There remains a need for treatment, in this field, for compounds which are cytokine suppressive anti-inflammatory drugs, i.e., compounds which are capable of inhibiting the CSBP/p38/RK kinase.

CSBP/p38/RK kinase inhibitors are well known to those skilled in the art. International Patent Publication WO 00/40243, published July 13, 2000, refers to pyridine substituted pyridine compounds and states that these compounds are p38 inhibitors. International Patent Publication WO 00/63204, published October 26, 2000, refers to substituted azole compounds and states that these compounds are p38 inhibitors. International Patent Publication WO 00/31065, published June 2, 2000, refers to certain heterocyclic compounds and states that these compounds are p38 inhibitors. International Patent Publication WO 00/06563, published February 10, 2000, refers to substituted imidazole compounds and states that these compounds are p38 inhibitors. International Patent Publication WO 00/41698, published July 20, 2000, refers to certain ω -carboxy aryl substituted diphenyl urea compounds and states that these compounds are p38 inhibitors. United States Patent 5,716,955 refers to certain substituted imidazole compounds and states that these compounds are p38 inhibitors. United States Patent 5,716,972 refers to certain pyridinyl substituted imidazole compounds and states that these compounds are p38 inhibitors. United States Patent 5,756,499 refers to certain substituted imidazole compounds and states that these compounds are p38 inhibitors.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to a compound of the formula I



wherein Het is an optionally substituted 5-membered heteroaryl containing one to two heteroatoms selected from nitrogen, sulfur and oxygen wherein at least one of said heteroatoms atoms must be nitrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl or other suitable substituents;

R^3 is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl or other suitable substituents;

x is an integer from zero to five;

and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

The present invention also relates to the pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of the formula I. The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the chloride, bromide, iodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, acetate, lactate, citrate, acid citrate, tartrate, bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)]salts.

The invention also relates to base addition salts of formula I. The chemical bases that may be used as reagents to prepare pharmaceutically acceptable base salts of those compounds of formula I that are acidic in nature are those that form non-toxic base salts with such compounds. Such non-toxic base salts include, but are not limited to those derived from such pharmacologically acceptable cations such as alkali metal cations (e.g., potassium and sodium) and alkaline earth metal cations (e.g., calcium and magnesium), ammonium or water-soluble amine addition salts such as N-methylglucamine-(meglumine), and the lower alkanolammonium and other base salts of pharmaceutically acceptable organic amines.

The compounds of this invention include all stereoisomers (e.g., cis and trans isomers) and all optical isomers of compounds of the formula I (e.g., R and S enantiomers), as well as racemic, diastereomeric and other mixtures of such isomers.

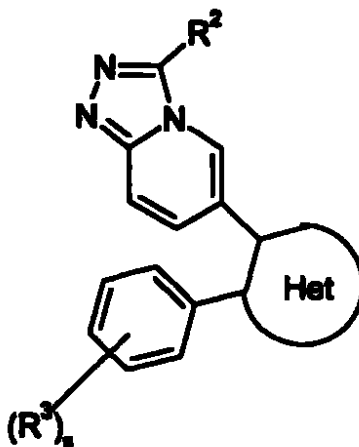
5 The compounds and prodrugs of the present invention can exist in several tautomeric forms, including the enol and imine form, the keto and enamine form and geometric isomers and mixtures thereof. All such tautomeric forms are included within the scope of the present invention. Tautomers exist as mixtures of tautomers in solution. In solid form, usually one tautomer predominates. Even though one tautomer may be described, the present invention includes all tautomers of the present compounds.

10 The present invention also includes atropisomers of the present invention. Atropisomers refer to compounds of formula I that can be separated into rotationally restricted isomers.

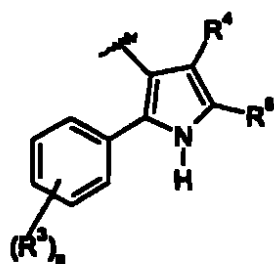
The compounds of this invention may contain olefin-like double bonds. When such bonds are present, the compounds of the invention exist as cis and trans configurations and as mixtures thereof.

A "suitable substituent" is intended to mean a chemically and pharmaceutically acceptable functional group i.e., a moiety that does not negate the inhibitory activity of the inventive compounds. Such suitable substituents may be routinely selected by those skilled in the art. Illustrative examples of suitable substituents include, but are not limited to halo groups, perfluoroalkyl groups, perfluoroalkoxy groups, alkyl groups, alkenyl groups, alkynyl groups, hydroxy groups, oxo groups, mercapto groups, alkylthio groups, alkoxy groups, aryl or heteroaryl groups, aryloxy or heteroaryloxy groups, aralkyl or heteroaralkyl groups, aralkoxy or heteroaralkoxy groups, HO-(C=O)- groups, amino groups, alkyl- and dialkylamino groups, carbamoyl groups, alkylcarbonyl groups, alkoxy carbonyl groups, alkylaminocarbonyl groups, dialkylamino carbonyl groups, arylcarbonyl groups, aryloxy carbonyl groups, alkylsulfonyl groups, arylsulfonyl groups and the like.

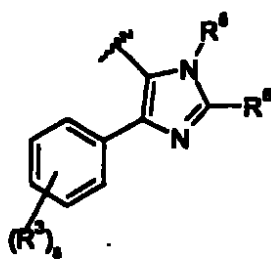
More specifically, the present invention also relates to a compound of the formula



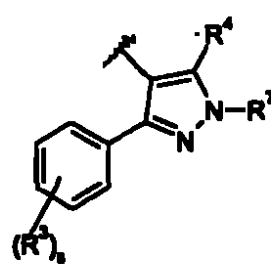
wherein Het is an optionally substituted 5-membered heteroaryl which taken together with $(R^3)_n$ -phenyl is selected from the group consisting of:



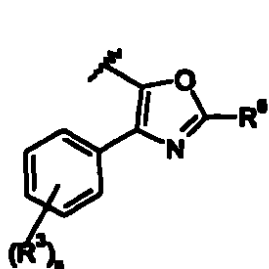
(a)



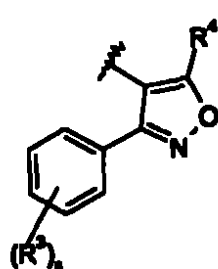
(b)



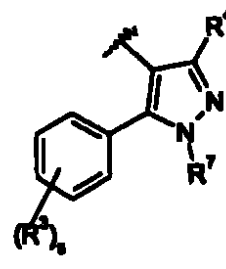
(c)



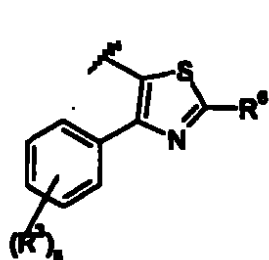
(d)



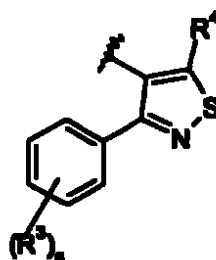
(e)



(f)



(g)



(h)

each R^1 is independently selected from hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic and (C_2-C_{10}) cycloalkyl; wherein each of the aforesaid R^1 (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic and (C_2-C_{10}) cycloalkyl substituents may optionally be substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, perhalo (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_2-C_{10}) cycloalkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, perhalo (C_1-C_6) alkoxy, phenoxy, (C_1-C_{10}) heteroaryl-O-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-O-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-O-, (C_1-C_6) alkyl-S-, (C_1-C_6) alkyl-SO₂-, (C_1-C_6) alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, $(C_1-C_6)alkyl$ -SO₂-NH-, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=O)-NH-, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=O)- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-.

phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, -CN, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, H₂N(C=O)- (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₆)alkyl]-N-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O- and phenyl-(C=O)-O-; wherein two R¹ (C₁-C₆)alkyl groups may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a five to six membered heterocyclic or heteroaryl ring;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, -CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic and (R¹)₂N-; wherein each of the aforesaid (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl and (C₁-C₁₀)heterocyclic substituents may optionally be independently substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, perhalo(C₁-C₆)alkyl, phenyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, formyl, -CN, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₆)alkyl]-N-(C=O)-, -NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂-amino, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, H₂N-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-HN-(C=O)-NH-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-HN-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, phenyl-HN-(C=O)-NH-, (phenyl)₂N-(C=O)-NH-, phenyl-HN-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, (phenyl)₂N-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, phenyl-O-(C=O)-NH-, phenyl-O-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂NH-, phenyl-SO₂NH-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂, phenyl-SO₂, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, perhalo(C₁-C₆)alkoxy, phenoxy, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, phenyl-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-HN-(C=O)-O-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-O-, phenyl-HN-(C=O)-O-, (phenyl)₂N-(C=O)-O-; wherein when said R² phenyl contains two adjacent substituents, such substituents may optionally be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a five to six membered carbocyclic or heterocyclic ring; wherein each of said moieties containing a phenyl alternative may optionally be substituted by one or two radicals independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, halo, (C₁-C₆)alkoxy, perhalo(C₁-C₆)alkyl and perhalo(C₁-C₆)alkoxy;

each R³ is independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, perhalo(C₁-C₆)alkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, perhalo(C₁-C₆)alkoxy, phenoxy, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-O-,

- (C₁-C₈)alkyl-S-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, (C₁-C₈)alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, -CN, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂-N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)- and (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-; wherein two adjacent R³ substituents may be optionally taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a five to six membered carbocyclic or heterocyclic ring;
- s is an integer from zero to five;
- R⁴ and R⁵ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo or R⁶-B-(CH₂)_n;
- n is an integer from zero to six;
- each B is independently a bond, -(CHR¹⁰)-, -O-, -S-, -(SO₂)-, -(C=O)-, -O-(C=O)-, -(C=O)-O-, -(C=O)-NR¹⁰-, -(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-SO₂-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-, -SO₂-(NR¹⁰)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)-, -(O)-(C=O)-(NR¹⁰)- or -(R¹⁰-N)-(C=O)-O-;
- R⁶ and R⁷ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, R¹⁴-(CR¹⁶H)_n-, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₁-C₈)alkyl-(SO₂)-, phenyl-(SO₂)-, H₂N-(SO₂)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(SO₂)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂-N-(SO₂)-, phenyl-NH-(SO₂)-, (phenyl)₂-N-(SO₂)-, R¹⁸-(C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂-N-(C=O)-, (phenyl)₂-N-(C=O)-, phenyl-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-(C=O)-, and (C₂-C₁₀)cycloalkyl-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-(C=O)-; wherein each of the aforesaid phenyl, heterocyclic, heteroaryl or cycloalkyl R⁶ and R⁷ substituents may optionally be independently substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, R¹⁸-(C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, phenyl, benzyl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, formyl, -CN, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-,

$[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-$, phenyl- $[(C_1-C_6)alkyl-N]-(C=O)-$, hydroxy, $(C_1-C_6)alkoxy$,
 perhalo $(C_1-C_6)alkoxy$, $(C_2-C_{10})cycloalkyl-O-$, phenoxy, $(C_1-C_{10})heterocyclic-O-$,
 $(C_1-C_{10})heteroaryl-O-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$, $(C_2-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-$, phenyl- $(C=O)-O-$,
 $(C_1-C_{10})heterocyclic-(C=O)-O-$, $(C_1-C_{10})heteroaryl-(C=O)-O-$, $-NO_2$, amino, $(C_1-C_6)alkylamino$,
 5 $[(C_1-C_6)alkyl]_2-amino$, formamidy, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$, $(C_2-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-$,
 phenyl- $(C=O)-NH-$, $(C_1-C_{10})heterocyclic-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_{10})heteroaryl-(C=O)-NH-$,
 $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[(C_1-C_6)alkyl-N]-$, phenyl- $(C=O)-[(C_1-C_6)alkyl-N]-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2NH-$,
 $(C_2-C_{10})cycloalkyl-SO_2NH-$, phenyl- SO_2NH- , $(C_1-C_{10})heterocyclic-SO_2NH-$ and
 $(C_1-C_{10})heteroaryl-SO_2NH-$; wherein each of said phenyl and heteroaryl moieties may
 10 optionally be substituted by one or two radicals independently selected from halo,
 $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy$, perfluoro $(C_1-C_6)alkyl$ and perfluoro $(C_1-C_6)alkoxy$;

p is an integer from one to six;

R^8 is selected from the group consisting of hydrogen, $-CF_3$, $-CN$, $R^{13}-(R^{12}CH)_m-$,
 phenyl, $(C_1-C_{10})heterocyclic$, $(C_1-C_{10})heteroaryl$ and $(C_2-C_{10})cycloalkyl$; wherein each of the
 15 aforesaid R^8 phenyl, $(C_1-C_{10})heteroaryl$, $(C_1-C_{10})heterocyclic$ and $(C_2-C_{10})cycloalkyl$
 substituents may optionally be substituted by one to four moieties independently selected
 from the group consisting of halo, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$,
 perhalo $(C_1-C_6)alkyl$, phenyl, $(C_1-C_{10})heteroaryl$, $(C_1-C_{10})heterocyclic$, $(C_2-C_{10})cycloalkyl$,
 hydroxy, $(C_1-C_6)alkoxy$, perhalo $(C_1-C_6)alkoxy$, phenoxy, $(C_1-C_{10})heteroaryl-O-$,
 20 $(C_1-C_{10})heterocyclic-O-$, $(C_2-C_{10})cycloalkyl-O-$, $(C_1-C_6)alkyl-S-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-$,
 $(C_1-C_6)alkyl-NH-SO_2-$, $-NO_2$, amino, $(C_1-C_6)alkylamino$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-amino$,
 $(C_1-C_6)alkyl-SO_2NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[(C_1-C_6)alkyl-N]-$,
 phenyl- $(C=O)-NH-$, phenyl- $(C=O)-[(C_1-C_6)alkyl-N]-$, $-CN$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, phenyl- $(C=O)-$,
 $(C_1-C_{10})heteroaryl-(C=O)-$, $(C_1-C_{10})heterocyclic-(C=O)-$, $(C_2-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-$,
 25 $HO-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, $H_2N-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-$,
 $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-$, phenyl- $NH-(C=O)-$, phenyl- $[(C_1-C_6)alkyl-N]-(C=O)-$,
 $(C_1-C_{10})heteroaryl-NH-(C=O)-$, $(C_1-C_{10})heterocyclic-NH-(C=O)-$,
 $(C_2-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$ and phenyl- $(C=O)-O-$; wherein two
 adjacent substituents of said phenyl, $(C_1-C_{10})heteroaryl$, $(C_1-C_{10})heterocyclic$ and
 30 $(C_2-C_{10})cycloalkyl$ R^8 substituents may optionally be taken together with the carbon or
 heteroatom to which they are attached to form a five or six membered carbocyclic or
 heterocyclic ring;

m is an integer from one to six;

R^{10} is hydrogen, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-$ or $(C_1-C_6)alkyl$;

35 R^{11} is hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$;

each R^{12} is independently selected from the group consisting of hydrogen, amino,
 $(C_1-C_6)alkoxy$ and $(C_1-C_6)alkyl$;

R^{13} is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, phenyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_3-C_{10}) cycloalkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, perhalo (C_1-C_6) alkoxy, phenoxy, (C_1-C_{10}) heteroaryl-O-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-O-, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-O-, (C_1-C_6) alkyl-S-, (C_1-C_6) alkyl-SO₂-, (C_1-C_6) alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2NH-$, phenyl-SO₂NH-, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-[(C_1-C_6)alkyl-N]-$, phenyl-SO_{2-}[(C_1-C_6)alkyl-N]-, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[(C_1-C_6)alkyl-N]-$, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[(C_1-C_6)alkyl-N]-, -CN, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, phenyl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, $H_2N-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-(C=O)-$, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[(C_1-C_6)alkyl-N]-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-NH-(C=O)-, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-NH-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$ and phenyl-(C=O)-O-;}

R^{14} is selected from the group consisting of hydrogen, halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, perhalo (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_{10}) cycloalkyl, phenyl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_1-C_{10}) heteroaryl, phenyl-(S=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-$, phenyl-SO₂-, H_2N-SO_2- , $(C_1-C_6)alkyl-NH-SO_2-$, phenyl-NH-SO₂-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-SO_2-$, (phenyl)₂N-SO₂-, formyl, -CN, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, phenyl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, $R^{15}-(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-O-(C=O)-, $H_2N-(C=O)-$, $R^{15}-(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-$, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-NH-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-NH-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-NH-(C=O)-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-(C=O)-$, phenyl-[(C_1-C_6)alkyl-N]-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-[(C_1-C_6)alkyl-N]-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-[(C_1-C_6)alkyl-N]-(C=O)-, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-[(C_1-C_6)alkyl-N]-(C=O)-, hydroxy, $R^{16}-(C_1-C_6)alkoxy$, perhalo $(C_1-C_6)alkoxy$, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-O-, phenoxy, (C_1-C_{10}) heterocyclic-O-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-O-, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-O-, phenyl-(C=O)-O-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-O-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-O-, -NO₂, amino, $R^{16}-(C_1-C_6)alkylamino$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, formamidy, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-NH-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-NH-, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[(C_1-C_6)alkyl-N]-$, phenyl-(C=O)-[(C_1-C_6)alkyl-N]-, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-SO_2NH-$, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-SO₂NH-, phenyl-SO₂NH-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-SO₂NH- and (C_1-C_{10}) heteroaryl-SO₂NH-; wherein each of the aforesaid phenyl, heterocyclic, heteroaryl or cycloalkyl R^{14} substituents may optionally be independently substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, $R^{14}-(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, perhalo $(C_1-C_6)alkyl$, (C_3-C_{10}) cycloalkyl, phenyl, benzyl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_1-C_{10}) heteroaryl, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-$, formyl, -CN,

- $R^{18}-(C_1-C_8)\text{alkyl}-(C=O)-$, $(C_2-C_{10})\text{cycloalkyl}-(C=O)-$, phenyl- $(C=O)-$,
 $(C_1-C_{10})\text{heterocyclic}-(C=O)-$, $(C_1-C_{10})\text{heteroaryl}-(C=O)-$, $HO-(C=O)-$, $(C_1-C_8)\text{alkyl}-O-(C=O)-$,
 $(C_2-C_{10})\text{cycloalkyl}-O-(C=O)-$, $(C_1-C_{10})\text{heterocyclic}-O-(C=O)-$, $(C_1-C_{10})\text{heteroaryl}-O-(C=O)-$,
 $H_2N-(C=O)-$, $R^{18}-(C_1-C_8)\text{alkyl}-NH-(C=O)-$, $(C_2-C_{10})\text{cycloalkyl}-NH-(C=O)-$, phenyl- $NH-(C=O)-$,
5 $(C_1-C_{10})\text{heterocyclic}-NH-(C=O)-$, $(C_1-C_{10})\text{heteroaryl}-NH-(C=O)-$, $[(C_1-C_8)\text{alkyl}]_2-N-(C=O)-$,
phenyl- $[(C_1-C_8)\text{alkyl}]-N-(C=O)-$, hydroxy, $R^{18}-(C_1-C_8)\text{alkoxy}$, perhalo $(C_1-C_8)\text{alkoxy}$,
 $(C_2-C_{10})\text{cycloalkyl}-O-$, phenoxy, $(C_1-C_{10})\text{heterocyclic}-O-$, $(C_1-C_{10})\text{heteroaryl}-O-$,
 $R^{18}-(C_1-C_8)\text{alkyl}-(C=O)-O-$, $(C_2-C_{10})\text{cycloalkyl}-(C=O)-O-$, phenyl- $(C=O)-O-$,
 $(C_1-C_{10})\text{heterocyclic}-(C=O)-O-$, $(C_1-C_{10})\text{heteroaryl}-(C=O)-O-$, $-NO_2$, amino,
10 $R^{18}-(C_1-C_8)\text{alkylamino}$, $[(C_1-C_8)\text{alkyl}]_2\text{-amino}$, formamidyl, $R^{18}-(C_1-C_8)\text{alkyl}-(C=O)-NH-$,
 $(C_2-C_{10})\text{cycloalkyl}-(C=O)-NH-$, phenyl- $(C=O)-NH-$, $(C_1-C_{10})\text{heterocyclic}-(C=O)-NH-$,
 $(C_1-C_{10})\text{heteroaryl}-(C=O)-NH-$, $R^{18}-(C_1-C_8)\text{alkyl}-(C=O)-[(C_1-C_8)\text{alkyl}]-N-$,
phenyl- $(C=O)-[(C_1-C_8)\text{alkyl}]-N-$, $R^{18}-(C_1-C_8)\text{alkyl}-SO_2NH-$, $(C_2-C_{10})\text{cycloalkyl}-SO_2NH-$,
phenyl- SO_2NH- , $(C_1-C_{10})\text{heterocyclic}-SO_2NH-$ and $(C_1-C_{10})\text{heteroaryl}-SO_2NH-$; wherein each
15 of said phenyl and heteroaryl moieties may optionally be substituted by one or two radicals
independently selected from the group consisting of halo, $(C_1-C_8)\text{alkyl}$, $(C_1-C_8)\text{alkoxy}$,
perfluoro $(C_1-C_8)\text{alkyl}$ and perfluoro $(C_1-C_8)\text{alkoxy}$;

- each R^{18} is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo,
 $(C_1-C_8)\text{alkyl}$, $(C_2-C_8)\text{alkenyl}$, perhalo $(C_1-C_8)\text{alkyl}$, $HO-(C=O)-$, $(C_1-C_8)\text{alkyl}-O-(C=O)-$,
20 $H_2N-(C=O)-$, $(C_1-C_8)\text{alkyl}-NH-(C=O)-$, $[(C_1-C_8)\text{alkyl}]_2-N-(C=O)-$, hydroxy, $(C_1-C_8)\text{alkoxy}$,
 $(C_1-C_8)\text{alkyl}-(C=O)-O-$, amino, $(C_1-C_8)\text{alkylamino}$, $[(C_1-C_8)\text{alkyl}]_2\text{-amino}$, formamidyl and
 $(C_1-C_8)\text{alkyl}-(C=O)-NH-$;

- each R^{18} is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo,
 $(C_1-C_8)\text{alkyl}$, $(C_2-C_8)\text{alkenyl}$, $(C_2-C_8)\text{alkynyl}$, perhalo $(C_1-C_8)\text{alkyl}$, $(C_1-C_{10})\text{heterocyclic}$,
25 $HO-(C=O)-$, $(C_1-C_8)\text{alkyl}-O-(C=O)-$, $H_2N-(C=O)-$, $(C_1-C_8)\text{alkyl}-NH-(C=O)-$,
 $[(C_1-C_8)\text{alkyl}]_2-N-(C=O)-$, hydroxy, $(C_1-C_8)\text{alkoxy}$, perhalo $(C_1-C_8)\text{alkoxy}$,
 $(C_1-C_8)\text{alkyl}-(C=O)-O-$, $-NO_2$, amino, $(C_1-C_8)\text{alkylamino}$, $[(C_1-C_8)\text{alkyl}]_2\text{-amino}$, formamidyl and
 $(C_1-C_8)\text{alkyl}-(C=O)-NH-$; wherein said $(C_1-C_{10})\text{heterocyclic}$ may optionally be substituted by
one to three substituents independently selected from the group consisting of halo,
30 $(C_1-C_8)\text{alkyl}$, $(C_1-C_8)\text{alkoxy}$, benzyl, amino, $(C_1-C_8)\text{alkylamino}$ and $[(C_1-C_8)\text{alkyl}]_2\text{-amino}$;

- or R^4 and R^5 or R^4 and R^7 or R^5 and R^8 may be taken together with the atoms to
which they are attached to form an optionally substituted five to ten membered saturated,
unsaturated or aromatic ring optionally containing two to three heteroatoms independently
selected from NH, N, O, S, SO or SO_2 ; wherein said ring may be optionally substituted by
35 one to three substituents independently selected from the group consisting of oxo, halo,
 $(C_1-C_8)\text{alkyl}$, phenyl, $(C_1-C_{10})\text{heteroaryl}$, $(C_1-C_{10})\text{heterocyclic}$, $(C_2-C_{10})\text{cycloalkyl}$, hydroxy,
 $(C_1-C_8)\text{alkoxy}$, phenoxy, $(C_1-C_{10})\text{heteroaryl}-O-$, $(C_1-C_{10})\text{heterocyclic}-O-$, $(C_2-C_{10})\text{cycloalkyl}-O-$,

- (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, phenyl-S-, phenyl-(S=O)-, phenyl-SO₂-,
 (C₁-C₆)alkyl-NH-SO₂-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-, phenyl-NH-SO₂-, (phenyl)₂N-SO₂-,
 phenyl-[N(C₁-C₆)alkyl]-SO₂-, formyl-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-,
 (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-,
 5 HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-(C=O)-,
 (C₃-C₁₀)cycloalkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-,
 phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₆)alkyl]-N-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-,
 (C₁-C₁₀)heteroaryl-[(C₁-C₆)alkyl]-N-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-,
 (C₁-C₁₀)heterocyclic-[(C₁-C₆)alkyl]-N-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-,
 10 (C₃-C₁₀)cycloalkyl-[(C₁-C₆)alkyl]-N-(C=O)-, amino-, (C₁-C₆)alkylamino-, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino-,
 (C₁-C₆)alkyl-SO₂NH-, phenyl-SO₂NH-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂[(C₁-C₆)alkyl]-N-,
 phenyl-SO₂[(C₁-C₆)alkyl]-N-, formamidyl-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-,
 (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-,
 (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-,
 15 (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-NH-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-,
 (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, H₂N(C=O)-NH-,
 (C₁-C₆)alkyl-HN-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-HN-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-,
 [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-NH-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-,
 phenyl-HN-(C=O)-NH-, phenyl-HN-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, (phenyl)₂N-(C=O)-NH-,
 20 (phenyl)₂N-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-HN-(C=O)-NH-,
 (C₁-C₁₀)heteroaryl-HN-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-,
 [(C₁-C₁₀)heteroaryl]₂N-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, [(C₁-C₁₀)heteroaryl]₂N-(C=O)-NH-,
 (C₁-C₁₀)heterocyclic-HN-(C=O)-NH-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-HN-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-,
 [(C₁-C₁₀)heterocyclic]₂N-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, [(C₁-C₁₀)heterocyclic]₂N-(C=O)-NH-,
 25 (C₃-C₁₀)cycloalkyl-HN-(C=O)-NH-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-HN-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-,
 [(C₃-C₁₀)cycloalkyl]₂N-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, [(C₃-C₁₀)cycloalkyl]₂N-(C=O)-NH-,
 (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, phenyl-(C=O)-O-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-O-,
 (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-O-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-O-,
 [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-O-, phenyl-NH-(C=O)-O-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-O-,
 30 (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-O- and (C₃-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-O-;

or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

As used herein, the term "alkyl," as well as the alkyl moieties of other groups referred to herein (e.g., alkoxy), may be linear or branched (such as methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, iso-butyl, secondary-butyl, tertiary-butyl), and they may also be cyclic (e.g., cyclopropyl or cyclobutyl); optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined above such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₁₀)aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C₁-C₆)alkyl. The phrase "each of said alkyl" as used herein refers to any of the preceding

alkyl moieties within a group such alkoxy, alkenyl or alkylamino. Preferred alkyls include (C₁-C₄)alkyl, most preferably methyl.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to a mono or bicyclic carbocyclic ring (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, bicyclo[2.2.1]heptenyl, bicyclo[3.2.1]octenyl and bicyclo[5.2.0]nonenyl, etc.); optionally containing 1-2 double bonds and optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined above such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C₁-C₄)alkyl. The phrase "each of said alkyl" as used herein refers to any of the preceding alkyl moieties within a group such alkoxy, alkenyl or alkylamino. Preferred cycloalkyls include cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

As used herein, the term "halogen" includes fluoro, chloro, bromo or iodo or fluoride, chloride, bromide or iodide.

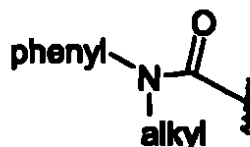
As used herein, the term "halo-substituted alkyl" refers to an alkyl radical as described above substituted with one or more halogens included, but not limited to, chloromethyl, dichloromethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trichloroethyl, and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined above such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C₁-C₄)alkyl.

As used herein, the term "alkenyl" means straight or branched chain unsaturated radicals of 2 to 6 carbon atoms, including, but not limited to ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl (allyl), iso-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined above such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C₁-C₄)alkyl.

As used herein, the term "(C₂-C₆)alkynyl" is used herein to mean straight or branched hydrocarbon chain radicals having one triple bond including, but not limited to, ethynyl, propynyl, butynyl, and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined above such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C₁-C₄)alkyl.

As used herein, the term "carbonyl" or "(C=O)" (as used in phrases such as alkylcarbonyl, alkyl-(C=O)- or alkoxy carbonyl) refers to the joiner of the >C=O moiety to a second moiety such as an alkyl or amino group (i.e. an amido group). Alkoxy carbonylamino (i.e. alkoxy(C=O)-NH-) refers to an alkyl carbamate group. The carbonyl group is also equivalently defined herein as (C=O). Alkylcarbonylamino refers to groups such as acetamide.

As used herein, the term "phenyl-[(C₁-C₄)alkyl]-N-(C=O)-" as used herein, refers to a disubstituted amide group of the formula



As used herein, the term "aryl" means aromatic radicals such as phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined above such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C₁-C₆)alkyl.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to an aromatic heterocyclic group usually with one heteroatom selected from O, S and N in the ring. In addition to said heteroatom, the aromatic group may optionally have up to four N atoms in the ring. For example, heteroaryl group includes pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, furyl, imidazolyl, pyrrolyl, oxazolyl (e.g., 1,3-oxazolyl, 1,2-oxazolyl), thiazolyl (e.g., 1,2-thiazolyl, 1,3-thiazolyl), pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl (e.g., 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), oxadiazolyl (e.g., 1,2,3-oxadiazolyl), thiadiazolyl (e.g., 1,3,4-thiadiazolyl), quinolyl, isoquinolyl, benzothienyl, benzofuryl, indolyl, and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined above such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C₁-C₆)alkyl. Particularly preferred heteroaryl groups include oxazolyl, imidazolyl, pyridyl, thienyl, furyl, thiazolyl and pyrazolyl (these heteroaryls are most preferred of the R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ heteroaryls).

The term "heterocyclic" as used herein refers to a cyclic group containing 1-9 carbon atoms and 1-4 hetero atoms selected from N, O, S or NR'. Examples of such rings include azetidiny, tetrahydrofuranyl, imidazolidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, pyrazolidinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrothiazinyl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, oxetanyl, tetrahydrodiazinyl, oxazinyl, oxathiazinyl, indolinyl, isoindolinyl, quinuclidinyl, chromanyl, isochromanyl, benzoxazinyl and the like. Examples of such monocyclic saturated or partially saturated ring systems are tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, imidazolidin-1-yl, imidazolidin-2-yl, imidazolidin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidine, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, 1,4-oxazin-2-yl, 1,2,5-oxathiazin-4-yl and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined above such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C₁-C₆)alkyl. Preferred heterocyclics include tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl and morpholinyl.

An embodiment of the present invention are those compounds of formula I wherein R² is (C₁-C₆)alkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)cycloalkyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl or (C₁-C₁₀)heterocyclic.

Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I wherein R^2 is (C_1-C_6) alkyl, optionally substituted with one to four groups independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) alkoxy, perhalo (C_1-C_6) alkyl, perhalo (C_1-C_6) alkoxy, -CN, -NO₂, amino, (C_1-C_6) alkylamino, 5 $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, HO-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-CO_2-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-$, $(C_1-C_6)alkyl-[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-$, optionally substituted phenyl-(C=O)-, optionally substituted phenyl-(C=O)-O-, optionally substituted phenoxy, optionally substituted 10 phenyl-NH-(C=O)-, optionally substituted phenyl-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-(C=O)-, optionally substituted phenyl-(C=O)-NH- optionally substituted phenyl-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-.

A preferred embodiment of the present invention are those compounds of formula I wherein R^2 is (C_1-C_4) alkyl.

Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I 15 wherein R^2 is optionally substituted (C_2-C_6) cycloalkyl; wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, perhalo (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_2-C_{10}) cycloalkyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, formyl, -CN, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, phenyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-$, phenyl-NH-(C=O)-, 20 phenyl-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-(C=O)-, -NO₂, amino, $(C_1-C_6)alkylamino$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-$, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, H₂N-(C=O)-NH-, $(C_1-C_6)alkyl+HN-(C=O)-NH-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl+HN-(C=O)-[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-$, phenyl+HN-(C=O)-NH-, (phenyl)₂N-(C=O)-NH-, 25 phenyl+HN-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, (phenyl)₂N-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-$, phenyl-O-(C=O)-NH-, phenyl-O-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2NH-$, phenyl-SO₂NH-, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-$, phenyl-SO₂-, hydroxy, $(C_1-C_6)alkoxy$, perhalo $(C_1-C_6)alkoxy$, phenoxy, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$, phenyl-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-O-, $(C_1-C_6)alkyl+HN-(C=O)-O-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-O-$, 30 phenyl+HN-(C=O)-O-, (phenyl)₂N-(C=O)-O-; wherein each of said moieties containing a phenyl alternative may optionally be substituted by one or two radicals independently selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, halo, (C_1-C_6) alkoxy, perhalo (C_1-C_6) alkyl and perhalo (C_1-C_6) alkoxy; more preferably said substituents are independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, perhalo (C_1-C_6) alkyl, -CN, 35 $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, HO-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-$, amino, $(C_1-C_6)alkylamino$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-$, H₂N-(C=O)-NH-,

(C₁-C₈)alkyl-HN-(C=O)-NH-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-NH-,
 (C₁-C₈)alkyl-HN-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, hydroxy,
 (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-O-,
 (C₁-C₈)alkyl-HN-(C=O)-O- and [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-O-.

- 5 Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I wherein R² is optionally substituted (C₁-C₁₀)heterocyclic; wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, phenyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, formyl, -CN, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, HO-(C=O)-,
- 10 (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-(C=O)-, -NO₂, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, H₂N-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-HN-(C=O)-NH-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-HN-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-,
- 15 [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, phenyl-HN-(C=O)-NH-, (phenyl)₂N-(C=O)-NH-, phenyl-HN-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, (phenyl)₂N-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, phenyl-O-(C=O)-NH-, phenyl-O-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂NH-, phenyl-SO₂NH-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂, phenyl-SO₂, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, phenoxy, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, phenyl-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-O-, (C₁-C₈)alkyl-HN-(C=O)-O-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-O-, phenyl-HN-(C=O)-O-, (phenyl)₂N-(C=O)-O-; wherein each of said moieties containing a phenyl alternative may optionally be substituted by one or two radicals independently selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl, halo, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkyl and perhalo(C₁-C₈)alkoxy; more preferably said substituents are independently selected from the
- 25 group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, -CN, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, H₂N-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-HN-(C=O)-NH-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-NH-,
- 30 (C₁-C₈)alkyl-HN-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-O-, (C₁-C₈)alkyl-HN-(C=O)-O- and [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-O-.

- Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I wherein R² is optionally substituted (C₁-C₁₀)heteroaryl; wherein said substituents are
- 35 independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, phenyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, formyl, -CN, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, HO-(C=O)-,

$(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-$, $phenyl-NH-(C=O)-$,
 $phenyl-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-(C=O)-$, $-NO_2$, amino, $(C_1-C_6)alkylamino$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-amino$,
 $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$, $phenyl-(C=O)-NH-$,
 $phenyl-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$, $H_2N-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-NH-$,
5 $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$,
 $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$, $phenyl-HN-(C=O)-NH-$, $(phenyl)_2-N-(C=O)-NH-$,
 $phenyl-HN-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$, $(phenyl)_2-N-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$,
 $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$, $phenyl-O-(C=O)-NH-$,
 $phenyl-O-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2NH-$, $phenyl-SO_2NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-$,
10 $phenyl-SO_2-$, hydroxy, $(C_1-C_6)alkoxy$, $perhalo(C_1-C_6)alkoxy$, $phenoxy$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$,
 $phenyl-(C=O)-O-$, $H_2N-(C=O)-O-$, $(C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-O-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-O-$,
 $phenyl-HN-(C=O)-O-$, $(phenyl)_2-N-(C=O)-O-$; wherein each of said moieties containing a
phenyl alternative may optionally be substituted by one or two radicals independently selected
from the group consisting of $(C_1-C_6)alkyl$, halo, $(C_1-C_6)alkoxy$, $perhalo(C_1-C_6)alkyl$ and
15 $perhalo(C_1-C_6)alkoxy$; more preferably said substituents are independently selected from the
group consisting of halo, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $perhalo(C_1-C_6)alkyl$, $-CN$,
 $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, $HO-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-$,
 $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-$, amino, $(C_1-C_6)alkylamino$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-amino$,
 $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$, $H_2N-(C=O)-NH-$,
20 $(C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-NH-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-NH-$,
 $(C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$, hydroxy,
 $(C_1-C_6)alkoxy$, $perhalo(C_1-C_6)alkoxy$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$, $H_2N-(C=O)-O-$,
 $(C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-O-$ and $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-O-$.

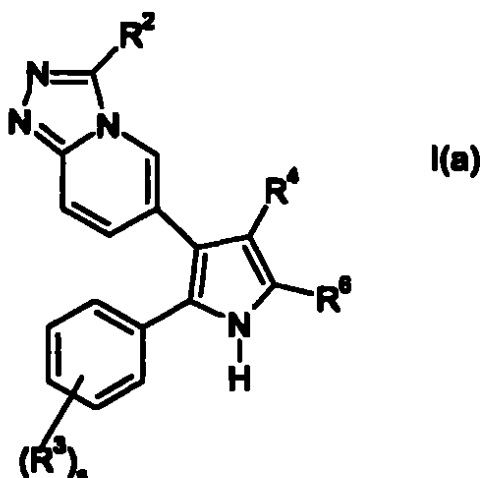
Another preferred embodiment of the present invention are those groups of
25 compounds of formula I wherein R^2 is optionally substituted phenyl; wherein said substituents
are independently selected from the group consisting of halo, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$,
 $(C_2-C_6)alkynyl$, $perhalo(C_1-C_6)alkyl$, phenyl, $(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $(C_1-C_{10})heteroaryl$,
 $(C_1-C_{10})heterocyclic$, formyl, $-CN$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, $phenyl-(C=O)-$, $HO-(C=O)-$,
 $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-$, $phenyl-NH-(C=O)-$,
30 $phenyl-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-(C=O)-$, $-NO_2$, amino, $(C_1-C_6)alkylamino$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-amino$,
 $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$, $phenyl-(C=O)-NH-$,
 $phenyl-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$, $H_2N-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-NH-$,
 $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$,
 $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$, $phenyl-HN-(C=O)-NH-$, $(phenyl)_2-N-(C=O)-NH-$,
35 $phenyl-HN-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$, $(phenyl)_2-N-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$,
 $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$, $phenyl-O-(C=O)-NH-$,
 $phenyl-O-(C=O)-([(C_1-C_6)alkyl]-N)-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2NH-$, $phenyl-SO_2NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-$,

- phenyl-SO₂-, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, phenoxy, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, phenyl-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-O-, (C₁-C₈)alkyl-HN-(C=O)-O-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-O-, phenyl-HN-(C=O)-O-, (phenyl)₂N-(C=O)-O-; wherein each of said moieties containing a phenyl alternative may optionally be substituted by one or two radicals independently selected
- 5 from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl, halo, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkyl and perhalo(C₁-C₈)alkoxy; more preferably said substituents are independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, -CN, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino,
- 10 (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, H₂N-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-HN-(C=O)-NH-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-HN-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-O-, (C₁-C₈)alkyl-HN-(C=O)-O- and [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-O-.
- 15 Another embodiment of the present invention are those groups of compounds of formula I wherein R² is (R¹)₂N- wherein each R¹ is independently selected from hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heterocyclic and (C₃-C₁₀)cycloalkyl; wherein each of the aforesaid R¹ (C₁-C₈)alkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic and (C₃-C₁₀)cycloalkyl substituents may optionally be substituted by one to four moieties
- 20 independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, phenoxy, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-O-, (C₁-C₈)alkyl-S-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, (C₁-C₈)alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, -CN, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-,
- 25 phenyl-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O- and phenyl-(C=O)-O-; wherein two R¹ (C₁-C₈)alkyl groups may be taken together with the nitrogen atom to form a five to six membered heterocyclic or heteroaryl ring.

- 35 A more preferred embodiment of the present invention are those groups of compounds of formula I wherein R² is (R¹)₂N- wherein each R¹ is independently selected from hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, phenyl and (C₁-C₁₀)heterocyclic; wherein said (C₁-C₄)alkyl, phenyl and (C₁-C₁₀)heterocyclic may optionally be substituted by one to four moieties

- independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-, -CN, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, H₂N(C=O)- (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂-N-(C=O)- and (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-; more preferably optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from halo, methyl, hydroxy and amino.

Another embodiment of the present invention, referred to as the phenyl-pyrolyl-triazolopyridines, are those group of compounds of formula I wherein the compound has the formula

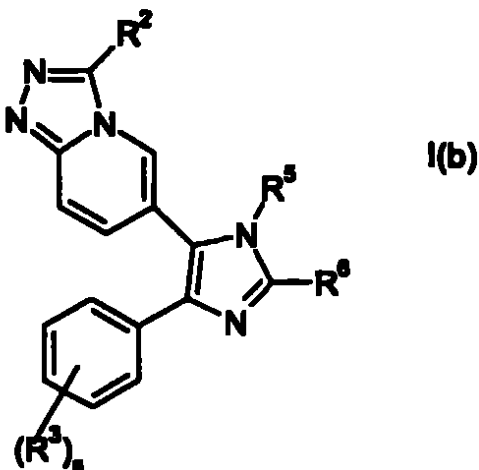


10

Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I(a) in combination with each of the aforementioned embodiments of R².

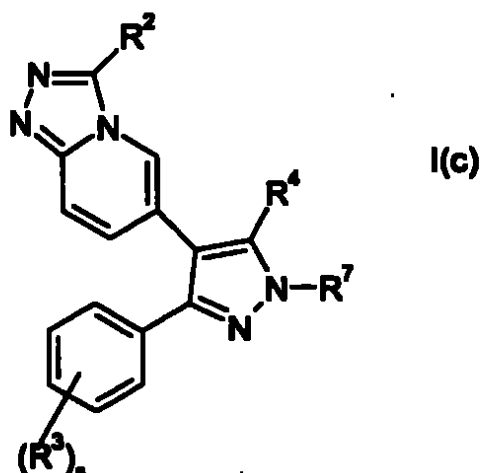
Preferred embodiments of the present invention, referred to as the phenyl-indazoly-triazolopyridines, are those group of compounds of formula I wherein the compound has the formula

15



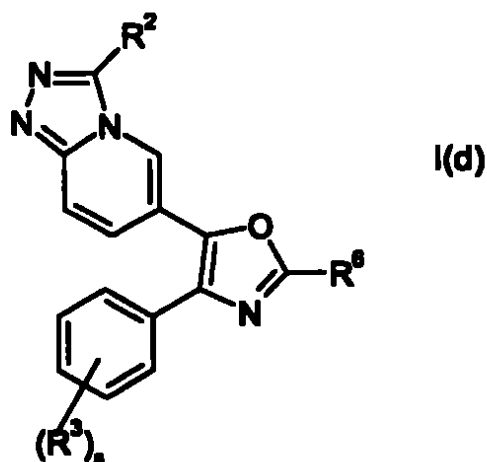
Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I(b) in combination with each of the aforementioned embodiments of R².

Another preferred embodiment of the present invention, referred to as the phenyl-pyrazoli-triazolopyridines, are those group of compounds of formula I wherein the compound has the formula



- 5 Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I(c) in combination with each of the aforementioned embodiments of R².

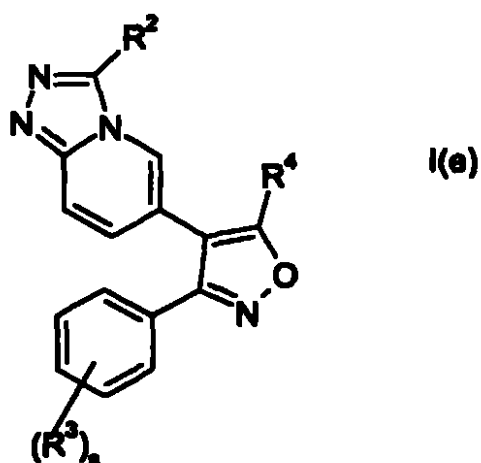
Another preferred embodiment of the present invention, referred to as the phenyl-oxazoli-triazolopyridines, are those group of compounds of formula I wherein the compound has the formula



10

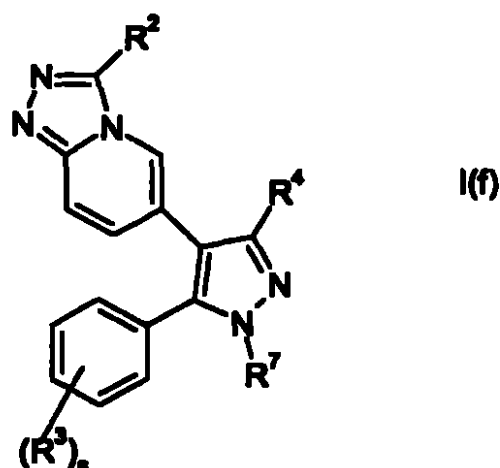
- Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I(d) in combination with each of the aforementioned embodiments of R².

- Another preferred embodiment of the present invention, referred to as the phenyl-isoxazoli-triazolopyridines, are those group of compounds of formula I wherein the compound has the formula
- 15



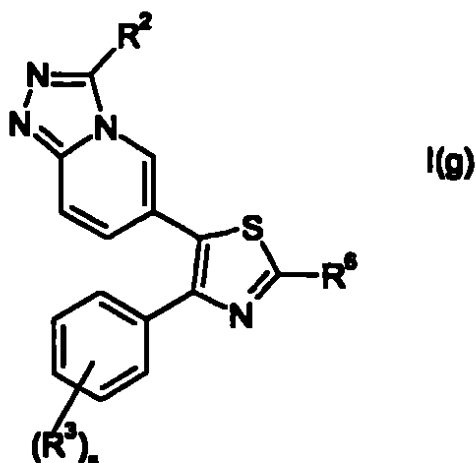
Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I(e) in combination with each of the aforementioned embodiments of R².

Another embodiment of the present invention, referred to as the phenyl-pyrazolyl-triazolopyridines, are those group of compounds of formula I wherein the compound has the formula



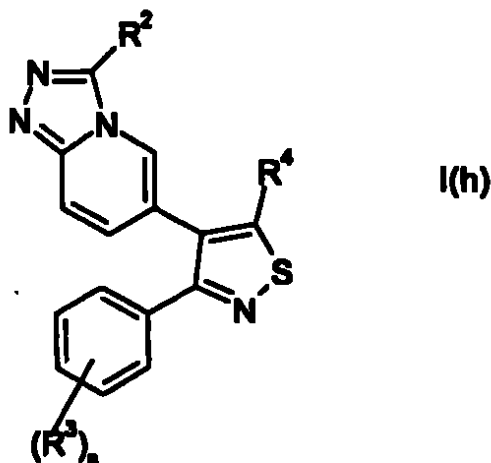
Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I(f) in combination with each of the aforementioned embodiments of R².

Another embodiment of the present invention, referred to as the phenyl-thiazolyl-triazolopyridines, are those group of compounds of formula I wherein the compound has the formula



Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I(g) in combination with each of the aforementioned embodiments of R².

Another embodiment of the present invention, referred to as the phenyl-isothiazolyl-triazolopyridines, are those group of compounds of formula I wherein the compound has the formula



Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I(h) in combination with each of the aforementioned embodiments of R².

Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R⁴ is hydrogen. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R⁴ is hydrogen in combination with the aforementioned embodiments of R².

Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R⁴ is R⁵-B-(CH₂)_n and n is zero. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R⁴ is R⁵-B-(CH₂)_n and n is zero in combination with the aforementioned embodiments of R².

Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R^4 is $R^8-B-(CH_2)_n$ and n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R^4 is $R^8-B-(CH_2)_n$ and n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three, in combination with the aforementioned embodiments of R^2 .

Another preferred embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R^4 is $R^8-B-(CH_2)_n$; n is zero; B is a bond and R^8 is $R^{13}-(R^{12}CH)_m$. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R^4 is $R^8-B-(CH_2)_n$, n is zero and R^8 is $R^{13}-(R^{12}CH)_m$ in combination with the aforementioned embodiments of R^2 . More preferred embodiments of the invention are those compounds of formula I (and I(c), I(e) and I(f)) wherein R^4 is $R^8-B-(CH_2)_n$, n is zero, R^8 is $R^{13}-(R^{12}CH)_m$, m is one to six, and R^{12} and R^{13} are each hydrogen.

Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R^4 is $R^8-B-(CH_2)_n$; n is zero; B is $-(C=O)-(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-$, $-SO_2-(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-(C=O)-(NR^{11})-$ or $-(R^{10}-N)-(C=O)-O-$; and R^8 is selected from the group consisting of hydrogen and $R^{13}-(R^{12}CH)_m$; more preferably wherein R^8 is $R^{13}-(R^{12}CH)_m$; m is 1-6; R^{10} is hydrogen or methyl; each R^{12} is independently selected from the groups consisting of hydrogen or methyl; and R^{13} is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, phenyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_2-C_{10}) cycloalkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, perhalo (C_1-C_6) alkoxy, phenoxy, (C_1-C_{10}) heteroaryl- $O-$, (C_1-C_{10}) heterocyclic- $O-$, (C_2-C_{10}) cycloalkyl- $O-$, (C_1-C_6) alkyl- $S-$, (C_1-C_6) alkyl- SO_2- , (C_1-C_6) alkyl- $NH-SO_2-$, $-NO_2$, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-$, phenyl- $(C=O)-NH-$, phenyl- $(C=O)-[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-$, phenyl- SO_2-NH- , $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-$, phenyl- $SO_2-[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-$, $-CN$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, phenyl- $(C=O)-$, (C_1-C_{10}) heteroaryl- $(C=O)-$, (C_1-C_{10}) heterocyclic- $(C=O)-$, (C_2-C_{10}) cycloalkyl- $(C=O)-$, (C_1-C_{10}) heteroaryl- $NH-(C=O)-$, (C_1-C_{10}) heterocyclic- $NH-(C=O)-$, (C_2-C_{10}) cycloalkyl- $NH-(C=O)-$, $HO-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, $H_2N-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-$, phenyl- $NH-(C=O)-$, phenyl- $[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$ and phenyl- $(C=O)-O-$. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R^4 is $R^8-B-(CH_2)_n$; n is zero; B is $-(C=O)-(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-$, $-SO_2-(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-(C=O)-(NR^{11})-$ or $-(R^{10}-N)-(C=O)-O-$; R^8 is hydrogen or $R^{13}-(R^{12}CH)_m$ (more preferably wherein R^8 is $R^{13}-(R^{12}CH)_m$); m is 1-6; R^{10} is hydrogen or methyl; each R^{12}

is independently selected from the groups consisting of hydrogen or methyl; and R^{13} is as described above, in combination with the aforementioned embodiments of R^2 .

Another preferred embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R^4 is $R^8-B-(CH_2)_n$; n is zero; B is $-(R^{10}-N)-$; R^8 is hydrogen or $R^{13}-(R^{12}CH)_m$; m is 1-6; R^{10} is hydrogen or methyl; R^{12} is hydrogen or methyl; and R^{13} is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic and (C₂-C₁₀)cycloalkyl. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R^4 is $R^8-B-(CH_2)_n$; n is zero; B is $-(R^{10}-N)-$; R^8 is hydrogen or $R^{13}-(R^{12}CH)_m$; m is 1-6; R^{10} is hydrogen or methyl; R^{12} is hydrogen or methyl; and R^{13} is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic and (C₂-C₁₀)cycloalkyl, in combination with the aforementioned embodiments of R^2 . More preferred embodiments of the invention are those compounds of formula I (and I(c), I(e) and I(f)) wherein R^4 is $R^8-B-(CH_2)_n$; n is zero; B is $-(R^{10}-N)-$; R^8 is $R^{13}-(R^{12}CH)_m$; m is 1-6; and R^{10} , R^{12} and R^{13} are each hydrogen.

Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R^4 is $R^8-B-(CH_2)_n$; n is zero; B is a bond, and R^8 is selected from the group consisting of optionally substituted phenyl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₁-C₁₀)heteroaryl and (C₂-C₁₀)cycloalkyl; wherein each of the aforesaid R^8 phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic and (C₂-C₁₀)cycloalkyl substituents may optionally be substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, perhalo(C₁-C₆)alkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, perhalo(C₁-C₆)alkoxy, phenoxy, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂-amino, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, -CN, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂-N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O- and phenyl-(C=O)-O-. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein wherein R^4 is $R^8-B-(CH_2)_n$; n is zero; B is a

bond, and R^8 is as described above, in combination with the aforementioned embodiments of R^2 .

Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R^4 is $R^8-B-(CH_2)_n$; n is zero; B is
 5 $-(C=O)-(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-$, $-SO_2-(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-(C=O)-(NR^{11})-$ or $-(R^{10}-N)-(C=O)-O-$; and R^8 is selected from the group consisting of optionally substituted phenyl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_1-C_{10}) heteroaryl and (C_2-C_{10}) cycloalkyl; wherein each of the aforesaid R^8 phenyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic and (C_2-C_{10}) cycloalkyl substituents may optionally be substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo,
 10 (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, perhalo (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_2-C_{10}) cycloalkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, perhalo (C_1-C_6) alkoxy, phenoxy, (C_1-C_{10}) heteroaryl-O-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-O-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-O-, (C_1-C_6) alkyl-S-, (C_1-C_6) alkyl-SO₂-, (C_1-C_6) alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$,
 15 $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-$, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-, -CN, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, phenyl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, H₂N(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-$, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-NH-(C=O)-,
 20 (C_1-C_{10}) heterocyclic-NH-(C=O)-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-NH-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$ and phenyl-(C=O)-O-. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R^4 is $R^8-B-(CH_2)_n$; n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three; B is a bond, and R^8 is selected from the group consisting of optionally substituted phenyl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_1-C_{10}) heteroaryl and (C_2-C_{10}) cycloalkyl; wherein each of the aforesaid R^8 phenyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic and (C_2-C_{10}) cycloalkyl substituents may optionally be substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo,
 30 (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, perhalo (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_2-C_{10}) cycloalkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, perhalo (C_1-C_6) alkoxy, phenoxy, (C_1-C_{10}) heteroaryl-O-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-O-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-O-, (C_1-C_6) alkyl-S-, (C_1-C_6) alkyl-SO₂-, (C_1-C_6) alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-$, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[[(C_1-C_6)alkyl]-N]-,
 35

-CN, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)- (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂-N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-(((C₁-C₆)alkyl)-N)-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-,

- 5 (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O- and phenyl-(C=O)-O-. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R⁴ is R⁹-B-(CH₂)_n; n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three; B is a bond, and R⁹ is as described above, in combination with the aforementioned embodiments of R².

- 10 Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R⁴ is R⁹-B-(CH₂)_n; n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three; B is -(C=O)-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-, -SO₂-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)- or -(R¹⁰-N)-(C=O)-O-; and R⁹ is selected from the group consisting of optionally substituted phenyl, (C₁-C₁₀)heterocyclic,
- 15 (C₁-C₁₀)heteroaryl and (C₂-C₁₀)cycloalkyl; wherein each of the aforesaid R⁹ phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic and (C₂-C₁₀)cycloalkyl substituents may optionally be substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, perhalo(C₁-C₆)alkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, perhalo(C₁-C₆)alkoxy,
- 20 phenoxy, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂-amino, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-(((C₁-C₆)alkyl)-N)-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-(((C₁-C₆)alkyl)-N)-, -CN, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-,
- 25 (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)- (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂-N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-(((C₁-C₆)alkyl)-N)-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O- and phenyl-(C=O)-O-. Other embodiments of the present invention include those compounds of
- 30 formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R⁴ is R⁹-B-(CH₂)_n; n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three; B is -(C=O)-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-, -SO₂-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)- or -(R¹⁰-N)-(C=O)-O-; and R⁹ is as described above, in combination with the aforementioned embodiments of R².

- 35 Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R⁴ is R⁹-B-(CH₂)_n; n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three; B is a bond, and R⁹ is R¹³-(R¹²CH)_m; m is 1-6; R¹⁰ is hydrogen or methyl; each R¹² is independently selected from

the groups consisting of hydrogen or methyl; and R^{13} is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, phenyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_2-C_{10}) cycloalkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, perhalo (C_1-C_6) alkoxy, phenoxy, (C_1-C_{10}) heteroaryl-O-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-O-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-O-, (C_1-C_6) alkyl-S-,
 5 (C_1-C_6) alkyl-SO₂-, (C_1-C_6) alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, $(C_1-C_6)alkyl$ -SO₂-NH-, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=O)-NH-, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=O)- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-, $(C_1-C_6)alkyl$ -SO₂-NH-, phenyl-SO₂-NH-, $(C_1-C_6)alkyl$ -SO₂- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-, phenyl-SO₂- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-, -CN, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=O)-, phenyl-(C=O)-,
 10 (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-NH-(C=O)-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-NH-(C=O)-, HO-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl$ -O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl$ -NH-(C=O)-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=O)-O- and phenyl-(C=O)-O-. Other
 15 embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R^4 is R^2 -B-(CH₂)_n; n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three; B is a bond, and R^5 is R^{13} -(R¹²CH)_m; m is 1-6; R¹⁰ is hydrogen or methyl; each R¹² is independently selected from the groups consisting of hydrogen or methyl; and R¹³ as described above, in combination with the aforementioned
 20 embodiments of R².

Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R^4 is R^2 -B-(CH₂)_n; n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three; B is -(C=O)-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-, -SO₂-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)- or -(R¹⁰-N)-(C=O)-O-; and R² is
 25 R^{13} -(R¹²CH)_m; m is 1-6; R¹⁰ is hydrogen or methyl; each R¹² is independently selected from the groups consisting of hydrogen or methyl; and R¹³ is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, phenyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_2-C_{10}) cycloalkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, perhalo (C_1-C_6) alkoxy, phenoxy, (C_1-C_{10}) heteroaryl-O-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-O-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-O-, (C_1-C_6) alkyl-S-,
 30 (C_1-C_6) alkyl-SO₂-, (C_1-C_6) alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, $(C_1-C_6)alkyl$ -SO₂-NH-, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=O)-NH-, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=O)- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-, $(C_1-C_6)alkyl$ -SO₂-NH-, phenyl-SO₂-NH-, $(C_1-C_6)alkyl$ -SO₂- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-, phenyl-SO₂- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-, -CN, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=O)-, phenyl-(C=O)-,
 35 (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-NH-(C=O)-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-NH-(C=O)-, HO-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl$ -O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-.

- (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂-N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O- and phenyl-(C=O)-O-. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R⁴ is R⁸-B-(CH₂)_n; n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three; B is -(C=O)-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-, -SO₂-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)- or -(R¹⁰-N)-(C=O)-O-; and R⁸ is R¹³-(R¹²CH)_m; m is 1-6; R¹⁰ is hydrogen or methyl; each R¹² is independently selected from the groups consisting of hydrogen or methyl; and R¹³ is as described above, in combination with the aforementioned embodiments of R².
- Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(c) and I(f)) wherein R⁷ is selected from the group consisting of R¹⁶-(C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)- and (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-; wherein each of the aforesaid phenyl, heterocyclic, heteroaryl or cycloalkyl R⁷ substituents may optionally be independently substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, R¹⁶(C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, phenyl, benzyl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₈)alkyl-SO₂, formyl, -CN, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂-N-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-, phenoxy, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-O-, phenyl-(C=O)-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-O-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-O-, -NO₂, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, formamidyl, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-NH-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl-NH-, phenyl-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl-NH-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂NH-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-SO₂NH-, phenyl-SO₂NH-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-SO₂NH- and (C₁-C₁₀)heteroaryl-SO₂NH-; wherein each of said phenyl and heteroaryl moieties may optionally be substituted by one or two radicals independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, amino, (C₁-C₈)alkylamino and [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino. More preferred embodiments of the present invention are those group of compounds of formula I(c) wherein R⁷ is hydrogen. Other embodiments of the present

invention include those compounds of formula I (and I(c) and I(f)) wherein R^7 is as defined above, in combination with each of the aforementioned I(c) and I(f) R^4 embodiments and with each of the aforementioned R^2 embodiments.

5 Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(c) and I(f)) wherein R^7 is selected from the group consisting of hydrogen and optionally substituted phenyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic and (C_2-C_{10}) cycloalkyl. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(c) and I(f)) wherein R^7 is as defined above, in combination with each of the aforementioned I(c) and I(f) R^4 embodiments and with each of the aforementioned R^2 embodiments.

10 Another preferred embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(c) and I(f)) wherein R^7 is $R^{14}-(CR^{15}H)_p$; p is one to six, preferably one to four; and R^{14} is selected from the group consisting of hydrogen, halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, perhalo (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_{10}) cycloalkyl, phenyl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_1-C_{10}) heteroaryl, formyl, -CN, (C_1-C_6) alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-,
 15 (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, $R^{16}-(C_1-C_6)$ alkyl-O-(C=O)-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-O-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-O-(C=O)-, $H_2N-(C=O)-$, $R^{16}-(C_1-C_6)$ alkyl-NH-(C=O)-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-NH-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-NH-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-NH-(C=O)-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-$,
 20 phenyl- $[(C_1-C_6)alkyl-N]-(C=O)-$, (C_1-C_{10}) heteroaryl- $[(C_1-C_6)alkyl-N]-(C=O)-$, (C_1-C_{10}) heterocyclic- $[(C_1-C_6)alkyl-N]-(C=O)-$, (C_2-C_{10}) cycloalkyl- $[(C_1-C_6)alkyl-N]-(C=O)-$, hydroxy, $R^{16}-(C_1-C_6)alkoxy$, perhalo $(C_1-C_6)alkoxy$, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-O-, phenoxy, (C_1-C_{10}) heterocyclic-O-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-O-, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-O-, phenyl-(C=O)-O-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-O-,
 25 (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-O-, amino, $R^{16}-(C_1-C_6)alkylamino$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-amino$, formamidyl, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-NH-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-NH-, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[(C_1-C_6)alkyl-N]-$, phenyl-(C=O)- $[(C_1-C_6)alkyl-N]-$, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-SO_2NH-$, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-SO₂NH-, phenyl-SO₂NH-,
 30 (C_1-C_{10}) heterocyclic-SO₂NH- and (C_1-C_{10}) heteroaryl-SO₂NH-; wherein each of the aforesaid phenyl, heterocyclic, heteroaryl or cycloalkyl R^{14} substituents may optionally be independently substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, perhalo $(C_1-C_6)alkyl$, (C_2-C_{10}) cycloalkyl, phenyl, benzyl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_1-C_{10}) heteroaryl, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2$, formyl, -CN,
 35 $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-, HO-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-O-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-O-(C=O)-.

- $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, $\text{R}^{16}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, $\text{phenyl}-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$,
 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{heterocyclic}-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{heteroaryl}-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, $[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]_2-\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$,
 $\text{phenyl}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]-\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, hydroxy, $\text{R}^{16}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$, $\text{perhalo}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$,
 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}-\text{O}-$, phenoxy , $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{heterocyclic}-\text{O}-$, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{heteroaryl}-\text{O}-$,
5 $\text{R}^{16}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$, $\text{phenyl}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$,
 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{heterocyclic}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{heteroaryl}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{NO}_2$, amino ,
 $\text{R}^{16}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylamino}$, $[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]_2-\text{amino}$, formamidyl , $\text{R}^{16}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$,
 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$, $\text{phenyl}-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{heterocyclic}-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$,
 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{heteroaryl}-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$, $\text{R}^{16}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-(\text{C}=\text{O})-[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]-\text{N}-$,
10 $\text{phenyl}-(\text{C}=\text{O})-[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]-\text{N}-$, $\text{R}^{16}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{SO}_2\text{NH}-$, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}-\text{SO}_2\text{NH}-$,
 $\text{phenyl}-\text{SO}_2\text{NH}-$, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{heterocyclic}-\text{SO}_2\text{NH}-$ and $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{heteroaryl}-\text{SO}_2\text{NH}-$; wherein each
of said phenyl and heteroaryl moieties may optionally be substituted by one or two radicals
independently selected from the group consisting of halo, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$, amino ,
 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylamino}$ or $[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]_2-\text{amino}$;
15 each R^{16} is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo,
 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkenyl}$, $\text{perhalo}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $\text{HO}-(\text{C}=\text{O})-$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-$,
 $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, $[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]_2-\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, hydroxy, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$,
 $\text{perhalo}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$, amino , $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylamino}$, $[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]_2-\text{amino}$, formamidyl and
 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$; and
20 each R^{16} is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo,
 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkenyl}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkynyl}$, $\text{perhalo}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $\text{HO}-(\text{C}=\text{O})-$,
 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-$, $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, $[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]_2-\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$,
hydroxy, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$, $\text{perhalo}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{NO}_2$, amino ,
 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylamino}$, $[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]_2-\text{amino}$, formamidyl and $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$. Other
25 embodiments of the present invention include these compounds of formula I (and I(c) and I(f))
wherein R^7 is as defined above, in combination with each of the aforementioned I(c) and I(f)
 R^4 embodiments and with each of the aforementioned R^2 embodiments.

- A more preferred embodiment of the present invention are those group of compounds
of formula I (and I(c) and I(f)) wherein R^7 is $\text{R}^{14}-(\text{CR}^{15}\text{H})_p-$; p is one to six, preferably one to
30 four; R^{14} is selected from the group consisting of hydrogen, halo, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkenyl}$,
 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}$, phenyl , $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{heterocyclic}$, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{heteroaryl}$, $\text{HO}-(\text{C}=\text{O})-$,
 $\text{R}^{16}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-$, $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, $\text{R}^{16}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, $\text{phenyl}-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$,
 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{heterocyclic}-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, $[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]_2-\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, $\text{phenyl}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]-\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$,
hydroxy, $\text{R}^{16}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$, phenoxy , amino , $\text{R}^{16}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylamino}$, $[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]_2-\text{amino}$,
35 $\text{R}^{16}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$, wherein each of the aforesaid phenyl, heterocyclic, heteroaryl or
cycloalkyl R^{14} substituents may optionally be independently substituted by one to four
moieties independently selected from the group consisting of halo, $\text{R}^{16}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$,

(C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-SO₂, formyl, -CN, R¹⁸-(C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, R¹⁸-(C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-, hydroxy, R¹⁸-(C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, R¹⁸-(C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, amino, R¹⁸-(C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, formamidy, R¹⁸-(C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-, R¹⁸-(C₁-C₈)alkyl-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]- and R¹⁸-(C₁-C₈)alkyl-SO₂NH-;

each R¹⁵ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, formamidy and (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-; wherein no more than two of said R¹⁵ groups may be other than hydrogen; and

each R¹⁶ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, -NO₂, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, formamidy and (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(c) and I(f)) wherein R⁷ is as defined above, in combination with each of the aforementioned I(c) and I(f) R⁴ embodiments and with each of the aforementioned R² embodiments.

A more preferred embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I(c) wherein R⁷ is R¹⁴-(CR¹⁵H)_p; p is one to four, R¹⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₂-C₄)alkenyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₂)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₂)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₂)alkyl]₂N-(C=O)-, hydroxy, (C₁-C₂)alkoxy, amino, (C₁-C₂)alkylamino, [(C₁-C₂)alkyl]₂-amino and (C₁-C₂)alkyl-(C=O)-NH-; and each R¹⁵ is independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₂)alkyl, hydroxy, and amino. More preferred compounds of formula I(c) are those compounds wherein the combined molecular weight of the R⁴ and R⁷ substituents is less than 200 AMU. More preferably, the combined molecular weight of the R⁴ and R⁷ substituents is less than 100 AMU.

Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(b)) wherein R⁵ is hydrogen. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(b)) wherein R⁵ is hydrogen, in combination with each of the aforementioned R² embodiments.

Another preferred embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(b)) wherein R⁵ is (C₁-C₁₀)heterocyclic or (C₁-C₁₀)heteroaryl; wherein each of the aforesaid heterocyclic and heteroaryl substituents may optionally be

independently substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)- and [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(b)) wherein R³ is said
 5 optionally substituted (C₁-C₁₀)heterocyclic or (C₁-C₁₀)heteroaryl, in combination with each of the aforementioned R² embodiments. More preferred heterocyclic compounds are pyrrolidinyl, piperidinyl, and azetidiny.

Another preferred embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(b)) wherein R⁵ is R¹⁴-(CHR¹⁵)_p, p is 1-8; and R¹⁴ is selected
 10 from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₁-C₁₀)heteroaryl, phenyl-(S=O)-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, phenyl-SO₂-, H₂N-SO₂-, (C₁-C₈)alkyl-NH-SO₂-, phenyl-NH-SO₂-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-SO₂-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-,
 15 R¹⁸-(C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₈)alkyl-N]-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-[N-(C₁-C₈)alkyl]-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-[(C₁-C₈)alkyl-N]-(C=O)-,
 20 (C₂-C₁₀)cycloalkyl-[(C₁-C₈)alkyl-N]-(C=O)-, hydroxy, R¹⁸-(C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-, phenoxy, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-, R¹⁸-(C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-O-, phenyl-(C=O)-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-O-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-O-, -NO₂, amino, R¹⁸-(C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, formamidy, R¹⁸-(C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-,
 25 (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-NH-, R¹⁸-(C₁-C₈)alkyl-SO₂NH-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-SO₂NH-, phenyl-SO₂NH-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-SO₂NH- and (C₁-C₁₀)heteroaryl-SO₂NH-; wherein each of the aforesaid phenyl, heterocyclic, heteroaryl or cycloalkyl R¹⁴ substituents may optionally be independently substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, R¹⁸-(C₁-C₈)alkyl,
 30 (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, phenyl, benzyl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, formyl, -CN, R¹⁸-(C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-(C=O)-,
 35 H₂N-(C=O)-, R¹⁸-(C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₈)alkyl-N]-(C=O)-, hydroxy, R¹⁸-(C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy,

- (C_2-C_{10}) cycloalkyl-O-, phenoxy, (C_1-C_{10}) heterocyclic-O-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-O-,
 $R^{16}-(C_1-C_6)$ alkyl-(C=O)-O-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-O-, phenyl-(C=O)-O-,
 (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-O-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-O-, -NO₂, amino,
 $R^{16}-(C_1-C_6)$ alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, formamidyl, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$,
5 (C_2-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-NH-,
 (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-NH-, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[(C_1-C_6)alkyl-N]-$,
phenyl-(C=O)- $[(C_1-C_6)alkyl-N]-$, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-SO_2NH-$, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-SO₂NH-,
phenyl-SO₂NH-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-SO₂NH- and (C_1-C_{10}) heteroaryl-SO₂NH-; and wherein
10 each of said phenyl and heteroaryl moieties may optionally be substituted by one or two
radicals independently selected from halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, amino,
 (C_1-C_6) alkylamino and $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino. Other embodiments of the present invention
include those compounds of formula I (and I(b)) wherein R⁵ is said R¹⁴-(CHR¹⁵)_p, p is 1-6;
and R¹⁴ is as defined above, in combination with each of the aforementioned R²
embodiments.
- 15 Another preferred embodiment of the present invention are those group of
compounds of formula I (and I(b)) wherein R⁵ is R¹⁴-(CHR¹⁵)_p, p is 1-6; and R¹⁴ is selected
from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl,
 (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_1-C_{10}) heteroaryl, HO-(C=O)-, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, H₂N-(C=O)-,
 $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-$, phenyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-NH-(C=O)-,
20 $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-$, phenyl- $[(C_1-C_6)alkyl-N]-(C=O)-$, hydroxy, $R^{16}-(C_1-C_6)alkoxy$,
phenoxy, amino, $R^{16}-(C_1-C_6)alkylamino$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$;
wherein each of the aforesaid phenyl, heterocyclic, heteroaryl or cycloalkyl R¹⁴ substituents
may optionally be independently substituted by one to four moieties independently selected
from the group consisting of halo, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl$, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl,
25 perhalo $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2$, formyl, -CN, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, HO-(C=O)-,
 $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, H₂N-(C=O)-, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-$,
hydroxy, $R^{16}-(C_1-C_6)alkoxy$, perhalo $(C_1-C_6)alkoxy$, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$, amino,
 $R^{16}-(C_1-C_6)alkylamino$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, formamidyl, $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$,
 $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[(C_1-C_6)alkyl-N]-$ and $R^{16}-(C_1-C_6)alkyl-SO_2NH-$;
30 each R¹⁶ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo,
 $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$, perhalo $(C_1-C_6)alkyl$, HO-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$,
H₂N-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-$, hydroxy, $(C_1-C_6)alkoxy$,
perhalo $(C_1-C_6)alkoxy$, amino, $(C_1-C_6)alkylamino$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, formamidyl and
 $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$; wherein no more than two of said R¹⁶ groups may be other than
35 hydrogen; and
each R¹⁶ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo,
 $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, perhalo $(C_1-C_6)alkyl$, HO-(C=O)-,

(C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂-N-(C=O)-, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, perhalo(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, -NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂-amino, formamidyl and (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-.

Other embodiments of the present invention include those group of compounds of formula I (and I(b)) wherein R⁸ is said R¹⁴-(CHR¹⁵)_p, p is 1-6; and R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ are as defined above, in combination with each of the aforementioned R² embodiments.

A more preferred embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(b)) wherein R⁸ is R¹⁴-(CHR¹⁵)_p, p is 1-6; and R¹⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₂-C₄)alkenyl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, HO-(C=O)-, (C₁-C₃)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₃)alkyl-NH-(C=O)-, hydroxy, (C₁-C₃)alkoxy, amino, (C₁-C₃)alkylamino, and [(C₁-C₂)alkyl]₂-amino; and each R¹⁵ is independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₃)alkoxy, perhalo(C₁)alkoxy, amino, (C₁-C₂)alkylamino, [(C₁-C₂)alkyl]₂-amino, formamidyl and (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-; wherein no more than two of said R¹⁵ groups may be other than hydrogen.

Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁸ is hydrogen. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁸ is hydrogen, in combination with each of the aforementioned I(a) R⁴ embodiments, I(b) R⁵ embodiments or with each of the aforementioned R² embodiments.

Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁸ is R⁹-B-(CH₂)_n, and n is zero. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁸ is R⁹-B-(CH₂)_n, and n is zero, in combination with each of the aforementioned I(a) R⁴ embodiments, I(b) R⁵ embodiments or with each of the aforementioned R² embodiments.

Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁸ is R⁹-B-(CH₂)_n, and n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁸ is R⁹-B-(CH₂)_n, and n is an integer from one to five, in combination with each of the aforementioned I(a) R⁴ embodiments, I(b) R⁵ embodiments or with each of the aforementioned R² embodiments.

Another preferred embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁸ is R⁹-B-(CH₂)_n; n is zero; B is a bond and R⁹ is selected from the group consisting of hydrogen, -CF₃, -CN, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic or (C₃-C₁₀)cycloalkyl; wherein each of the aforesaid (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic and (C₃-C₁₀)cycloalkyl may optionally be substituted

by one to three moieties independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkynyl, perhalo(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, perhalo(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂-amino, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-,
 5 (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, -CN, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂-N-(C=O)- and (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁶ is R⁶-B-(CH₂)_n and n is zero; B is a bond and R⁶ is as defined above, in combination with each of the aforementioned I(a) R⁴
 10 embodiments, I(b) R⁵ embodiments or with each of the aforementioned R² embodiments.

Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁶ is R⁶-B-(CH₂)_n; n is zero; B is -(C=O)-NR¹⁰-, -(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-SO₂-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-, >C=O, -O-(C=O)-, -SO₂-(NR¹⁰)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)-; and

R⁶ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₂-C₁₀)cycloalkyl or phenyl;
 15 wherein the aforesaid phenyl and (C₂-C₁₀)cycloalkyl may optionally be substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, perhalo(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, perhalo(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂-amino, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-,
 20 (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-[N(C₁-C₆)alkyl]-, -CN, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂-N-(C=O)- and (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁶ is R⁶-B-(CH₂)_n and n is zero; B is -(C=O)-NR¹⁰-, -(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-SO₂-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-, >C=O, -O-(C=O)-, -SO₂-(NR¹⁰)-,
 25 -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)-; and R⁶ is as defined above, in combination with each of the aforementioned I(a) R⁴ embodiments, I(b) R⁵ embodiments or with each of the aforementioned R² embodiments.

Another preferred embodiment of the present invention are those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁶ is R⁶-B-(CH₂)_n; n is zero; B is -(C=O)-NR¹⁰-,
 30 -(R¹⁰-N)-, >C=O, -O-(C=O)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)- or -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)-; R⁶ is R¹³-(R¹²CH)_m; m is 1-8; R¹⁰ is hydrogen or methyl; R¹² is hydrogen or methyl; and R¹³ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂-amino, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, phenyl-SO₂-NH-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-[N-(C₁-C₆)alkyl]-,
 35 phenyl-SO₂-[N-(C₁-C₆)alkyl]-, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, perhalo(C₁-C₆)alkoxy, phenoxy, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino,

$[(C_1-C_6)alkyl]_2-amino$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$,
 $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[N(C_1-C_6)alkyl]-$, $phenyl-(C=O)-NH-$, $phenyl-(C=O)-[N(C_1-C_6)alkyl]-$, $-CN$,
 $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, $phenyl-(C=O)-$, $(C_1-C_{10})heteroaryl-(C=O)-$, $(C_1-C_{10})heterocyclic-(C=O)-$,
 $(C_2-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-$, $(C_1-C_{10})heteroaryl-NH-(C=O)-$, $(C_1-C_{10})heterocyclic-NH-(C=O)-$,
5 $(C_2-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-$, $HO-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, $H_2N(C=O)-$,
 $(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-$, $phenyl-NH-(C=O)-$,
 $phenyl-[N-((C_1-C_6)alkyl)]-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$ and $phenyl-(C=O)-O-$. Other
embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b),
I(d), I(g)) wherein R^8 is $R^8-B-(CH_2)_n-$ and n is zero; B is $-(C=O)-NR^{10}-$, $-(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-SO_2-$,
10 $-(R^{10}-N)-(C=O)-$, $>C=O$, $-O-(C=O)-$, $-SO_2-(NR^{10})-$, $-(R^{10}-N)-(C=O)-(NR^{11})-$; and R^9 is
 $R^{13}-(R^{12}CH)_m-$; m is 1-6; R^{10} is hydrogen or methyl; R^{12} is hydrogen or methyl; and R^{13} is as
defined above, in combination with each of the aforementioned I(a) R^4 embodiments, I(b) R^5
embodiments or with each of the aforementioned R^2 embodiments.

Another preferred embodiment of the present invention are those compounds of
15 formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R^8 is $R^8-B-(CH_2)_n-$; n is zero; B is $-(R^{10}-N)-$; R^9 is
hydrogen or $R^{13}-(R^{12}CH)_m-$; m is 1-6; R^{10} is hydrogen or methyl; R^{12} is hydrogen or methyl;
and R^{13} is selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1-C_6)alkyl$, hydroxy,
 $(C_1-C_6)alkoxy$, amino, $(C_1-C_6)alkylamino$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2amino$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$,
20 $phenyl$, $(C_1-C_{10})heteroaryl$, $(C_1-C_{10})heterocyclic$ and $(C_2-C_{10})cycloalkyl$. Other embodiments
of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g))
wherein R^8 is $R^8-B-(CH_2)_n-$ and n is zero; B is $-(R^{10}-N)-$; R^9 is hydrogen or $R^{13}-(R^{12}CH)_m-$; m is
1-6; R^{10} is hydrogen or methyl; R^{12} is hydrogen or methyl; and R^{13} is as defined above, in
combination with each of the aforementioned I(a) R^4 embodiments, I(b) R^5 embodiments or
with each of the aforementioned R^2 embodiments.

25 Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I (and
I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R^8 is $R^8-B-(CH_2)_n-$; n is one to six, preferably one to four; B is
 $-(C=O)-NR^{10}-$, $-(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-(C=O)-$ or $-(R^{10}-N)-(C=O)-(NR^{11})-$; R^9 is $R^{13}-(R^{12}CH)_m-$; m is
1-6; R^{10} is hydrogen or methyl; R^{12} is hydrogen or methyl; and R^{13} is selected from the group
consisting of hydrogen, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy$, $phenyl$, $(C_1-C_{10})heteroaryl$,
30 $(C_1-C_{10})heterocyclic$, $(C_2-C_{10})cycloalkyl$, amino, $(C_1-C_6)alkylamino$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2amino$,
 $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-$, $phenyl-SO_2-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-[N(C_1-C_6)alkyl]-$,
 $phenyl-SO_2-[N(C_1-C_6)alkyl]-$, hydroxy, $(C_1-C_6)alkoxy$, perhalo $(C_1-C_6)alkoxy$, phenoxy,
 $(C_1-C_{10})heteroaryl-O-$, $(C_1-C_{10})heterocyclic-O-$, $(C_2-C_{10})cycloalkyl-O-$, $(C_1-C_6)alkyl-S-$,
 $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-$, $(C_1-C_6)alkyl-NH-SO_2-$, $-NO_2$, amino, $(C_1-C_6)alkylamino$,
35 $[(C_1-C_6)alkyl]_2-amino$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$,
 $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[N(C_1-C_6)alkyl]-$, $phenyl-(C=O)-NH-$, $phenyl-(C=O)-[N(C_1-C_6)alkyl]-$,
 $-CN$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, $phenyl-(C=O)-$, $(C_1-C_{10})heteroaryl-(C=O)-$,

(C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂-N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₈)alkyl]-N-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O- and phenyl-(C=O)-O-. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁸ is R⁸-B-(CH₂)_n; n is one to four; B is -(C=O)-NR¹⁰-, -(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)- or -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹); R⁹ is R¹³-(R¹²CH)_m; m is 1-6; R¹⁰ is hydrogen or methyl; R¹² is hydrogen or methyl; and R¹³ is as defined above, in combination with each of the aforementioned I(a) R⁴ embodiments, I(b) R⁵ embodiments or with each of the aforementioned (R³)₂ embodiments.

Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁸ is R⁸-B-(CH₂)_n; n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three; B is a bond, and R⁹ is selected from the group consisting of optionally substituted phenyl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₁-C₁₀)heteroaryl and (C₂-C₁₀)cycloalkyl; wherein each of the aforesaid R⁸ phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic and (C₂-C₁₀)cycloalkyl substituents may optionally be substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, phenoxy, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-, (C₁-C₈)alkyl-S-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, (C₁-C₈)alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl]-N-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl]-N-, -CN, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂-N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₈)alkyl]-N-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O- and phenyl-(C=O)-O-. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁸ is R⁸-B-(CH₂)_n; n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three; B is a bond, and R⁹ is as described above, in combination with each of the aforementioned I(a) R⁴ embodiments, I(b) R⁵ embodiments or with each of the aforementioned R² embodiments..

Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁸ is R⁸-B-(CH₂)_n; n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three; B is -(C=O)-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-, -SO₂-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)- or -(R¹⁰-N)-(C=O)-O-; and R⁹ is selected from the

group consisting of optionally substituted phenyl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₁-C₁₀)heteroaryl and (C₂-C₁₀)cycloalkyl; wherein each of the aforesaid R⁸ phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic and (C₂-C₁₀)cycloalkyl substituents may optionally be substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, phenoxy, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-, (C₁-C₈)alkyl-S-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, (C₁-C₈)alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, -CN, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂-N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O- and phenyl-(C=O)-O-. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁸ is R⁹-B-(CH₂)_n; n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three; B is -(C=O)-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-, -SO₂-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)- or -(R¹⁰-N)-(C=O)-O-; and R⁹ is as described above, in combination with each of the aforementioned I(a) R⁴ embodiments, I(b) R⁵ embodiments or with each of the aforementioned R² embodiments.

Another embodiment of the present invention are those group of compounds of formula I (and I(a), I(b), I(d), I(g)) wherein R⁸ is R⁹-B-(CH₂)_n; n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three; B is a bond, and R⁹ is R¹³-(R¹²CH)_m; m is 1-6; R¹⁰ is hydrogen or methyl; each R¹² is independently selected from the groups consisting of hydrogen or methyl; and R¹³ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, phenoxy, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-, (C₁-C₈)alkyl-S-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, (C₁-C₈)alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-NH-, phenyl-SO₂-NH-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, phenyl-SO₂-[[(C₁-C₈)alkyl]-N]-, -CN, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-,

- (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₆)alkyl-N]-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O- and phenyl-(C=O)-O-. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(c), I(e), I(f), and I(h)) wherein R⁶ is R⁵-B-(CH₂)_n; n is an integer from one to six, more preferably one to five, more preferably one to three; B is -(C=O)-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-, -SO₂-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)- or -(R¹⁰-N)-(C=O)-O-; R⁵ is R¹³-(R¹²CH)_m; m is 1-8; R¹⁰ is hydrogen or methyl; each R¹² is independently selected from the groups consisting of hydrogen or methyl; and R¹³ is as described above, in combination with each of the aforementioned I(a) R⁴ embodiments, I(b) R⁵ embodiments or with each of the aforementioned R² embodiments.
- 10 Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I wherein s is an integer from zero to four and each R³ is independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, perhalo(C₁-C₆)alkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, perhalo(C₁-C₆)alkoxy, phenoxy, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-,
- 15 (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂-amino, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl-N]-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl-N]-, -CN, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-,
- 20 (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₆)alkyl-N]-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)- and (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) and I(g)) wherein R³ is as defined above in combination with each of the aforementioned R⁶ embodiments, R⁷ embodiments, R⁴ embodiments, R⁵ embodiments or with each of the aforementioned R² embodiments.
- 25

Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I wherein s is an integer from zero to four and each R³ is independently selected from the group consisting of halo, -CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl and perhalo(C₁-C₆)alkyl. Other embodiments of the present invention include those compounds of

30 formula I (and I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) and I(g)) wherein R³ is as defined above in combination with each of the aforementioned R⁶ embodiments, R⁷ embodiments, R⁴ embodiments, R⁵ embodiments or with each of the aforementioned R² embodiments.

Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I

35 wherein s is an integer from zero to four and zero, one or two of R³ are independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, perhalo(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, perhalo(C₁-C₆)alkoxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂-amino, -CN,

and $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O})$ -. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) and I(g)) wherein R^3 is as defined above in combination with each of the aforementioned R^6 embodiments, R^7 embodiments, R^4 embodiments, R^5 embodiments or with each of the aforementioned R^2 embodiments.

- 5 Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I wherein s is an integer from zero to four and one of R^3 is selected from the group consisting of phenyl, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ heteroaryl, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ heterocyclic and $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ cycloalkyl. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) and I(g)) wherein R^3 is as defined above with each of the aforementioned R^6 10 embodiments, R^7 embodiments, R^4 embodiments, R^5 embodiments or with each of the aforementioned R^2 embodiments.

- Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I wherein s is an integer from zero to four and one of R^3 is selected from the group consisting of hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkoxy, perhalo $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkoxy, phenoxy, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ heteroaryl-O-, 15 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ heterocyclic-O-, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ cycloalkyl-O-, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl-S-, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl-SO₂- and $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl-NH-SO₂-. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) and I(g)) wherein R^3 is as defined above in combination with each of the aforementioned R^6 embodiments, R^7 embodiments, R^4 20 embodiments, R^5 embodiments or with each of the aforementioned R^2 embodiments.

- Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I wherein s is an integer from zero to four and one of R^3 is selected from the group consisting of amino, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkylamino, $[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}]_2$ -amino, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl-SO₂-NH-, 25 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl-(C=O)-NH-, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl-(C=O)- $[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}]\text{-N}$ -, phenyl-(C=O)-NH- and phenyl-(C=O)- $[\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}]$ -. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) and I(g)) wherein R^3 is as defined 30 above in combination with each of the aforementioned R^6 embodiments, R^7 embodiments, R^4 embodiments, R^5 embodiments or with each of the aforementioned R^2 embodiments.

- Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I wherein s is an integer from zero to four and one of R^3 is selected from the group consisting 35 of $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ heteroaryl-(C=O)-, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ heterocyclic-(C=O)-, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ cycloalkyl-(C=O)-, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ heteroaryl-NH-(C=O)-, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ heterocyclic-NH-(C=O)-, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ cycloalkyl-NH-(C=O)-, HO-(C=O)-, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl-O-(C=O)-, $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O})$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl-NH-(C=O)-, $[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}]_2\text{-N}(\text{C}=\text{O})$ -, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl- $[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}]\text{-N}(\text{C}=\text{O})$ - and $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl-(C=O)-O-. Other 35 embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) and I(g)) wherein R^3 is as defined above in combination with each of the

aforementioned R^6 embodiments, R^7 embodiments, R^4 embodiments, R^5 embodiments or with each of the aforementioned R^2 embodiments.

Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I wherein s is an integer from zero to three and each R^3 is independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_6) alkyl, perhalo (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, perhalo (C_1-C_6) alkoxy, $-NO_2$, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, $-CN$, and $H_2N(C=O)-$. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) and I(g)) wherein R^3 is as defined above in combination with each of the aforementioned R^6 embodiments, R^7 embodiments, R^4 embodiments, R^5 embodiments or with each of the aforementioned R^2 embodiments.

Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I wherein s is an integer from zero to two and each R^3 is independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_6) alkyl, perhalo (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, perhalo (C_1-C_6) alkoxy and $-CN$. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) and I(g)) wherein R^3 is as defined above in combination with each of the aforementioned R^6 embodiments, R^7 embodiments, R^4 embodiments, R^5 embodiments or with each of the aforementioned R^2 embodiments.

Another embodiment of the present invention are those compounds of formula I wherein s is an integer from zero to three and each R^3 is independently selected from the group consisting of fluoro, chloro and methyl. Other embodiments of the present invention include those compounds of formula I (and I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) and I(g)) wherein R^3 is as defined above in combination with each of the aforementioned R^6 embodiments, R^7 embodiments, R^4 embodiments, R^5 embodiments or with each of the aforementioned R^2 embodiments.

Examples of specific preferred compounds of the formula I are the following:

3-Isopropyl-6-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;

3-Ethyl-6-(4-m-tolyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;

3-Cyclopropyl-6-[4-(4-fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;

3-Cyclobutyl-6-[4-(4-fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;

3-Cyclobutyl-6-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;

3-Cyclopropyl-6-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;

3-Ethyl-6-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;

3-Ethyl-6-[4-(4-fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;

6-[4-(4-Fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-Isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;

3-Cyclobutyl-6-(4-m-tolyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;

3-Isopropyl-6-(4-m-tolyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;

6-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-Isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;

- 3-Cyclopropyl-6-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[4-(4-Fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 3-Isopropyl-6-(2-methyl-4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine; and
- 5 6-[4-(4-Fluoro-phenyl)-2-methyl-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine.
- Other specific triazolopyridine compounds of formula I include the following:
- 6-[3-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 3-Difluoromethyl-6-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 10 3-isoxazol-5-yl-6-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-(4-Phenyl-oxazol-5-yl)-3-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[3-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[4-(2,4-Difluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[4-(4-Fluoro-phenyl)-thiazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 15 6-[4-(2,4-Difluoro-phenyl)-thiazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 20 [3-(4-Fluoro-phenyl)-4-(3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-isoxazol-5-yl]-methanol;
- [4-(4-Fluoro-phenyl)-5-(3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-oxazol-2-yl]-methanol;
- [4-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-(3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-oxazol-2-yl]-methanol;
- 25 methanol;
- 6-[4-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[5-(2,4-Difluoro-phenyl)-3H-imidazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[5-(4-Fluoro-phenyl)-3H-imidazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[5-(4-Fluoro-phenyl)-3-methyl-3H-imidazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 30 a]pyridine;
- 6-[5-(4-Fluoro-phenyl)-3-pyrrolidin-3-yl-3H-imidazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[4-(4-Fluoro-phenyl)-2-methyl-oxazol-5-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[5-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-3H-imidazol-4-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 35 a]pyridine;
- 6-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;

- 6-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[3-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 5 6-[3-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[4-(3,4-Difluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[5-(3,4-Difluoro-phenyl)-3H-imidazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[5-(3,4-Difluoro-phenyl)-3-methyl-3H-imidazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 10 6-[5-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-methyl-3H-imidazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[3-Azetidin-3-yl-5-(4-fluoro-phenyl)-3H-imidazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 15 6-[4-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-methyl-thiazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[4-(4-Chloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[4-(3-Chloro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[5-(4-Chloro-phenyl)-3H-imidazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 20 6-[4-(3-Fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-piperidin-4-yl-3H-imidazol-4-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 2-[4-(4-Fluoro-phenyl)-5-(3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1H-imidazol-2-yl]-ethanesulfonic acid amide;
- 25 4-(4-Fluoro-phenyl)-5-(3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1H-imidazole-2-carboxylic acid amide;
- 4-(4-Fluoro-phenyl)-5-(3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1H-imidazole-2-carboxylic acid;
- 6-[5-(4-Fluoro-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 30 3-isopropyl-6-(5-m-tolyl-1H-imidazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 3-Phenyl-6-(5-m-tolyl-1H-imidazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[5-(4-Fluoro-phenyl)-3-pyrrolidin-3-yl-3H-imidazol-4-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 6-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methyl-1H-imidazol-4-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
- 35 3-isopropyl-6-(3-pyrrolidin-3-yl-5-m-tolyl-3H-imidazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;

- 3-Isopropyl-6-(2-methyl-5-m-tolyl-1H-imidazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
6-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-pyrazin-2-yl-1H-imidazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
N-[4-(4-Fluoro-phenyl)-5-(3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1H-imidazol-2-yl]-acetamide;
5 N-[4-(4-Fluoro-phenyl)-5-(3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1H-imidazol-2-yl]-acetamide;
3-Isopropyl-6-(2-pyrazin-2-yl-5-m-tolyl-1H-imidazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
N-[5-(3-Isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4-m-tolyl-1H-imidazol-2-yl]-
10 acetamide;
N-[5-(3-Phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4-m-tolyl-1H-imidazol-2-yl]-acetamide;
6-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-piperidin-4-yl-1H-imidazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
15 3-Isopropyl-6-(2-piperidin-4-yl-5-m-tolyl-3H-imidazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
6-[3-(4-Fluoro-phenyl)-isothiazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
3-(4-Fluoro-phenyl)-4-(3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-isothiazole-5-carboxylic acid amide;
20 6-[3-(4-Fluoro-phenyl)-isothiazol-4-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
6-[3-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-isothiazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
3-(2-Chloro-phenyl)-6-[3-(4-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
25 4-[3-(2-Chloro-phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl]-5-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazol-3-ylamine;
3-(2-Chloro-phenyl)-6-(3-m-tolyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
4-[3-(2-Chloro-phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl]-5-m-tolyl-2H-pyrazol-3-ylamine;
30 {6-[3-(4-Fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl}-acetic acid ethyl ester;
{6-[5-Amino-3-(4-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl}-acetic acid ethyl ester;
N-Ethyl-2-{6-[3-(4-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl}-
35 acetamide;
2-{6-[5-Amino-3-(4-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl}-N-ethyl-acetamide;

6-[3-(3-Chloro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
5-(3-Chloro-phenyl)-4-(3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2H-pyrazol-3-
ylamine;

6-[3-(3-Chloro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
5
5-(3-Chloro-phenyl)-4-(3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2H-pyrazol-3-
ylamine;

6-[3-(4-Fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
5-(4-Fluoro-phenyl)-4-(3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2H-pyrazol-3-
ylamine;
10 N-[5-(4-Fluoro-phenyl)-4-(3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2H-pyrazol-3-
yl]-N',N'-dimethyl-ethane-1,2-diamine;

2-[3-(4-Fluoro-phenyl)-4-(3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-pyrazol-1-yl]-
N,N-dimethyl-acetamide;

6-[3-(4-Chloro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
15 6-[3-(4-Fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
5-(4-Fluoro-phenyl)-4-(3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2H-pyrazol-3-
ylamine;

6-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
5-(2,4-Difluoro-phenyl)-4-(3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2H-pyrazol-3-
20 ylamine;

2-[3-(4-Fluoro-phenyl)-4-(3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-pyrazol-1-yl]-N,N-
dimethyl-acetamide;

6-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-
a]pyridine;

25 2-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-4-(3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-pyrazol-1-yl]-
N,N-dimethyl-acetamide;

6-[4-(3-Fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
[6-(4-m-Tolyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-acetic acid ethyl ester;
3-(2-Chloro-phenyl)-6-(4-m-tolyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine; and
30 3-Phenyl-6-(4-m-tolyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine.

The present invention also includes isotopically-labelled compounds, which are
identical to those recited in Formula I, but for the fact that one or more atoms are replaced by
an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass
number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into
35 compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen,
phosphorous, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F ,
and ^{36}Cl , respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and

pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug
5 and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances.
10 Isotopically labelled compounds of Formula I of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples and Preparations below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

The compounds of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof can be
15 used in the manufacture of a medicament for the prophylactic or therapeutic treatment of any disease state in a human, or other mammal, which is exacerbated or caused by excessive or unregulated cytokine production by such mammal's cells, such as but not limited to monocytes and/or macrophages.

Compounds of Formula (I) are capable of inhibiting proinflammatory cytokines, such
20 as IL-1, IL-6, IL-8, and TNF and are therefore of use in therapy. IL-1, IL-6, IL-8 and TNF affect a wide variety of cells and tissues and these cytokines, as well as other leukocyte-derived cytokines, are important and critical inflammatory mediators of a wide variety of disease states and conditions. The inhibition of these pro-inflammatory cytokines is of benefit in controlling, reducing and alleviating many of these disease states.

25 Accordingly, the present invention provides a method of treating a cytokine mediated disease which comprises administering an effective cytokine-interfering amount of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Certain compounds of Formula (I) are capable of inhibiting inducible pro-inflammatory proteins, such as COX-2, also referred to by many other names such as prostaglandin
30 endoperoxide synthase-2 (PGHS-2) and are therefore of use in therapy. These proinflammatory lipid mediators of the cyclooxygenase (COX) pathway are produced by the inducible COX-2 enzyme. Regulation, therefore of COX-2 which is responsible for these products derived from arachidonic acid, such as prostaglandins, affect a wide variety of cells and tissues. Expression of COX-1 is not effected by compounds of Formula (I). This
35 selective inhibition of COX-2 is accepted as alleviating or sparing ulcerogenic liability associated with inhibition of COX-1 thereby inhibiting prostoglandins essential for cytoprotective effects. Thus inhibition of these pro-inflammatory mediators is of benefit in

controlling, reducing and alleviating many of these disease states. Most notably these inflammatory mediators, in particular prostaglandins, have been implicated in pain, such as in the sensitization of pain receptors, or edema. This aspect of pain management, therefore, includes treatment of neuromuscular pain, headache, cancer pain, and arthritis pain.

5 Compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are of use in therapy in a human, or other mammal, by inhibition of the synthesis of the COX-2 enzyme.

Accordingly, the present invention provides a method of inhibiting the synthesis of COX-2 which comprises administering an effective amount of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The present invention also provides for a method of
10 treatment in a human, or other mammal, by inhibition of the synthesis of the COX-2 enzyme.

In particular, compounds of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof are of use in the therapy of any disease state in a human, or other mammal, which is exacerbated by or caused by excessive or unregulated IL-1, IL-8 or TNF production by such mammal's cells, such as, but not limited to, monocytes and/or macrophages.

15 Accordingly, in another aspect, this invention relates to a method of inhibiting the production of IL-1 in a mammal in need thereof which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

There are many disease states in which excessive or unregulated IL-1 production is
20 implicated in exacerbating and/or causing the disease. These include rheumatoid arthritis, osteoarthritis, meningitis, ischemic and hemorrhagic stroke, neurotrauma/closed head injury, stroke, endotoxemia and/or toxic shock syndrome, other acute or chronic inflammatory disease states such as the inflammatory reaction induced by endotoxin or inflammatory bowel disease, tuberculosis, atherosclerosis, muscle degeneration, multiple sclerosis, cachexia,
25 bone resorption, psoriatic arthritis, Reiter's syndrome, rheumatoid arthritis, gout, traumatic arthritis, rubella arthritis and acute synovitis. Recent evidence also links IL-1 activity to diabetes, pancreatic β cells disease, and Alzheimer's disease.

Use of a p38 inhibitor for the treatment of p38 mediated disease states, can include, but is not limited to neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's
30 disease and multiple sclerosis, etc.. In a further aspect, this invention relates to a method of inhibiting the production of TNF in a mammal in need thereof which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Excessive or unregulated TNF production has been implicated in mediating or
35 exacerbating a number of diseases including rheumatoid arthritis, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis, gouty arthritis and other arthritic conditions, sepsis, septic shock, endotoxic shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, adult respiratory distress syndrome,

stroke, cerebral malaria, chronic obstructive pulmonary disease, chronic pulmonary inflammatory disease, silicosis, pulmonary sarcoidosis, bone resorption diseases, such as osteoporosis, cardiac, brain and renal reperfusion injury, graft vs. host reaction, allograft rejections, fever and myalgias due to infection, such as influenza, (including HIV-induced forms), cerebral malaria, meningitis, ischemic and hemorrhagic stroke, cachexia secondary to infection or malignancy, cachexia secondary to acquired immune deficiency syndrome (AIDS), AIDS, ARC (AIDS related complex), keloid formation, scar tissue formation, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis and pyresis.

Compounds of Formula (I) are also useful in the treatment of viral infections, where such viruses are sensitive to upregulation by TNF or will elicit TNF production *in vivo*. The viruses contemplated for treatment herein are those that produce TNF as a result of infection, or those which are sensitive to inhibition, such as by decreased replication, directly or indirectly, by the TNF inhibiting-compounds of Formula (I). Such viruses include, but are not limited to HIV-1, HIV-2 and HIV-3, Cytomegalovirus (CMV), Influenza, adenovirus and the Herpes group of viruses, such as but not limited to, Herpes Zoster and Herpes Simplex. Accordingly, in a further aspect, this invention relates to a method of treating a mammal afflicted with a human immunodeficiency virus (HIV) which comprises administering to such mammal an effective TNF inhibiting amount of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Compounds of Formula (I) may also be used in association with the veterinary treatment of mammals, other than in humans, in need of inhibition of TNF production. TNF mediated diseases for treatment, in animals include disease states such as those noted above, but in particular viral infections. Examples of such viruses include, but are not limited to, lentivirus infections such as, equine infectious anaemia virus, caprine arthritis virus, viana virus, or measles virus or retrovirus infections, such as but not limited to feline immunodeficiency virus (FIV), bovine immunodeficiency virus, or canine immunodeficiency virus or other retroviral infections.

The compounds of Formula (I) may also be used topically in the treatment of topical disease states mediated by or exacerbated by excessive cytokine production, such as by IL-1 or TNF respectively, such as inflamed joints, eczema, contact dermatitis psoriasis and other inflammatory skin conditions such as sunburn; inflammatory eye conditions including conjunctivitis; pyresis, pain and other conditions associated with inflammation. Periodontal disease has also been implemented in cytokine production, both topically and systemically. Hence, the use of compounds of Formula (I) to control the inflammation associated with cytokine production in such peroral diseases such as gingivitis and periodontitis is another aspect of the present invention.

Compounds of Formula (I) have also been shown to inhibit the production of IL-8 (Interleukin-8, NAP). Accordingly, in a further aspect, this invention relates to a method of inhibiting the production of IL-8 in a mammal in need thereof which comprises administering, to said mammal an effective amount of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

There are many disease states in which excessive or unregulated IL-8 production is implicated in exacerbating and/or causing the disease. These diseases are characterized by massive neutrophil infiltration such as, psoriasis, inflammatory bowel disease, asthma, cardiac and renal reperfusion injury, adult respiratory distress syndrome, thrombosis and glomerulonephritis. All of these diseases are associated with increased IL-8 production which is responsible for the chemotaxis of neutrophils into the inflammatory site. In contrast to other inflammatory cytokines (IL-1, TNF, and IL-6), IL-8 has the unique property of promoting neutrophil chemotaxis and activation. Therefore, the inhibition of IL-8 production would lead to a direct reduction in the neutrophil infiltration.

The compounds of Formula (I) are administered in an amount sufficient to inhibit a cytokine, in particular IL-1, IL-6, IL-8 or TNF, production such that it is regulated down to normal levels, or in some case to subnormal levels, so as to ameliorate or prevent the disease state. Abnormal levels of IL-1, IL-6, IL-8 or TNF, for instance in the context of the present invention, constitute: (i) levels of free (not cell bound) IL-1, IL-6, IL-8 or TNF greater than or equal to 1 picogram per ml; (ii) any cell associated IL-1, IL-6, IL-8 or TNF; or (iii) the presence of IL-1, IL-6, IL-8 or TNF mRNA above basal levels in cells or tissues in which IL-1, IL-6, IL-8 or TNF, respectively, is produced.

The discovery that the compounds of Formula (I) are inhibitors of cytokines, specifically IL-1, IL-6, IL-8 and TNF is based upon the effects of the compounds of Formula (I) on the production of the IL-1, IL-6 and TNF in *in vitro* assays which are described herein or are well known to those skilled in the art.

As used herein, the term "inhibiting the production of IL-1 (IL-6, IL-8 or TNF)" refers to:

a) a decrease of excessive *in vivo* levels of the cytokine (IL-1, IL-6, IL-8 or TNF) in a human to normal or sub-normal levels by inhibition of the *in vivo* release of the cytokine by all cells, including but not limited to monocytes or macrophages;

b) a down regulation, at the genomic level, of excessive *in vivo* levels of the cytokine (IL-1, IL-6, IL-8 or TNF) in a human to normal or sub-normal levels;

c) a down regulation, by inhibition of the direct synthesis of the cytokine (IL-1, IL-6, IL-8 or TNF) as a posttranslational event to normal or sub-normal levels; or

d) a down regulation, at the translational level, of excessive *in vivo* levels of the cytokine (IL-1, IL-6, IL-8 or TNF) in a human to normal or sub-normal levels.

As used herein, the term "TNF mediated disease or disease state" refers to any and all disease states in which TNF plays a role, either by production of TNF itself, or by TNF causing another monokine to be released, such as but not limited to IL-1, IL-6 or IL-8. A disease state in which, for instance, IL-1 is a major component, and whose production or action, is exacerbated or secreted in response to TNF, would therefore be considered a disease state mediated by TNF.

As used herein, the term "cytokine" refers to any secreted polypeptide that affects the functions of cells and is a molecule which modulates interactions between cells in the immune, inflammatory or hematopoietic response. A cytokine includes, but is not limited to, monokines and lymphokines, regardless of which cells produce them. For instance, a monokine is referred to as being produced and secreted by a mononuclear cell, such as a macrophage and/or monocyte. Many other cells however also produce monokines, such as natural killer cells, fibroblasts, basophils, neutrophils, endothelial cells, brain astrocytes, bone marrow stromal cells, epidermal keratinocytes and B-lymphocytes. Lymphokines are generally referred to as being produced by lymphocyte cells. Examples of cytokines include, but are not limited to Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) and Tumor Necrosis Factor beta (TNF- β).

As used herein, the term "cytokine interfering" or "cytokine suppressive amount" refers to an effective amount of a compound of Formula (I) which will cause a decrease in the *in vivo* levels of the cytokine to normal or sub-normal levels, when given to a patient for the treatment of a disease state which is exacerbated by, or caused by, excessive or unregulated cytokine production.

As used herein, the cytokine referred to in the phrase "inhibition of a cytokine for use in the treatment of a HIV-infected human" is a cytokine which is implicated in (a) the initiation and/or maintenance of T cell activation and/or activated T cell-mediated HIV gene expression and/or replication and/or (b) any cytokine-mediated disease associated problem such as cachexia or muscle degeneration.

As TNF- β (also known as lymphotoxin) has close structural homology with TNF- α (also known as cachectin) and since each induces similar biologic responses and binds to the same cellular receptor, both TNF- α and TNF- β are inhibited by the compounds of the present invention and thus are herein referred to collectively as "TNF" unless specifically delineated otherwise.

A relatively new member of the MAP kinase family, alternatively termed CSBP, p38 or RK, has been identified by several laboratories [See Lee et al., *Nature*, Vol. 300, n(72), 739-746 (1994)]. Activation of this protein kinase via dual phosphorylation has been observed in different cell systems upon stimulation by a wide spectrum of stimuli, such as physicochemical stress and treatment with lipopolysaccharide or proinflammatory cytokines

such as interleukin-1 and tumor necrosis factor. The cytokine biosynthesis inhibitors, of the present invention, compounds of Formula (I) have been determined to be potent and selective inhibitors of CSBP/p38/RK kinase activity. These inhibitors are of aid in determining the signaling pathways involvement in inflammatory responses. In particular, a definitive signal transduction pathway can be prescribed to the action of lipopolysaccharide in cytokine production in macrophages. In addition to those diseases already noted herein, treatment of stroke, neurotrauma/CNS head injury, cardiac, brain and renal reperfusion injury, thrombosis, glomerulonephritis, diabetes and pancreatic β cells, multiple sclerosis, muscle degeneration, eczema, psoriasis, sunburn, and conjunctivitis are also included.

The cytokine inhibitors were subsequently tested in a number of animal models for anti-inflammatory activity. Model systems were chosen that were relatively insensitive to cyclooxygenase inhibitors in order to reveal the unique activities of cytokine suppressive agents. The inhibitors exhibited significant activity in many such *in vivo* studies. Most notable are its effectiveness in the collagen-induced arthritis model and inhibition of TNF production in the endotoxic shock model. In the latter study, the reduction in plasma level of TNF correlated with survival and protection from endotoxic shock related mortality. Also of great importance are the compound's effectiveness in inhibiting bone resorption in a rat fetal long bone organ culture system. Griswold et al., (1988) Arthritis Rheum. 31:1406-1412; Badger, et al., (1989) Circ. Shock 27, 51-61, Votta et al., (1994) in vitro. Bone 15, 533-538; Lee et al., (1993). B Ann. N. Y. Acad. Sci. 696, 149-170.

It is also recognized that both IL-6 and IL-8 are produced during rhinovirus (HRV) infections and contribute to the pathogenesis of common cold and exacerbation of asthma associated with HRV infection (Turner et al., (1998), Clin. Infec. Dis., Vol. 26, p. 840; Teren et al. (1997), Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol. 155, p. 1362; Grunberg et al. (1997), Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol. 156, p. 609 and Zhu et al., J. Clin. Invest. (1998), Vol. 97, p 421). It has also been demonstrated *in vitro* that infection of pulmonary epithelial cells with HRV results in production of IL-6 and IL-8 (Subauste et al., J. Clin. Invest. (1995), Vol. 96, p. 549). Epithelial cells represent the primary site of infection of HRV. Therefore, another aspect of the present invention is a method of treatment to reduce inflammation associated with a rhinovirus infection, not necessarily a direct effect of the virus itself.

Another aspect of the present invention involves the novel use of these p38/cytokine inhibitors for the treatment of chronic inflammatory or proliferative or angiogenic diseases, which are caused by excessive, or inappropriate angiogenesis.

Chronic diseases which have an inappropriate angiogenic component are various ocular neovascularizations, such as diabetic retinopathy and macular degeneration. Other chronic diseases which have an excessive or increased proliferation of vasculature are tumor

growth and metastasis, atherosclerosis and certain arthritic conditions. Therefore, cytokine inhibitors will be of utility in the blocking of the angiogenic component of these disease states.

The term "excessive or increased proliferation of vasculature inappropriate angiogenesis" as used herein includes, but is not limited to, diseases which are characterized by hemangiomas and ocular diseases.

The term "inappropriate angiogenesis" as used herein includes, but is not limited to, diseases which are characterized by vesicle proliferation with accompanying tissue proliferation, such as occurs in cancer, metastasis, arthritis and atherosclerosis.

This invention also encompasses methods of treating or preventing disorders that can be treated or prevented by the inhibition of ERK/MAP in a mammal, preferably a human, comprising administering to said mammal an effective amount of a compound of the formula I.

Accordingly, the present invention provides a method of treating a p38 kinase mediated disease in a mammal in need thereof, preferably a human, which comprises administering to said mammal, an effective amount of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred p38 mediated diseases for treatment include, but are not limited to psoriatic arthritis, Reiter's syndrome, rheumatoid arthritis, gout, traumatic arthritis, rubella arthritis and acute synovitis, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis, gouty arthritis and other arthritic conditions, sepsis, septic shock, endotoxic shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, Alzheimer's disease, stroke, ischemic and hemorrhagic stroke, neurotrauma/closed head injury, asthma, adult respiratory distress syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, cerebral malaria, meningitis, chronic pulmonary inflammatory disease, silicosis, pulmonary sarcosidosis, bone resorption disease, osteoporosis, restenosis, cardiac reperfusion injury, brain and renal reperfusion injury, chronic renal failure, thrombosis, glomerulonephritis, diabetes, diabetic retinopathy, macular degeneration, graft vs. host reaction, allograft rejection, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, neurodegenerative disease, multiple sclerosis, muscle degeneration, diabetic retinopathy, macular degeneration, tumor growth and metastasis, angiogenic disease, rhinovirus infection, peroral disease, such as gingivitis and periodontitis, eczema, contact dermatitis, psoriasis, sunburn, and conjunctivitis.

The term "treating", as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

This invention also encompasses pharmaceutical compositions for the treatment of a condition selected from the group consisting of arthritis, psoriatic arthritis, Reiter's syndrome, gout, traumatic arthritis, rubella arthritis and acute synovitis, rheumatoid arthritis, rheumatoid

spondylitis, osteoarthritis, gouty arthritis and other arthritic conditions, sepsis, septic shock, endotoxemic shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, Alzheimer's disease, stroke, neurotrauma, asthma, adult respiratory distress syndrome, cerebral malaria, chronic pulmonary inflammatory disease, silicosis, pulmonary sarcoidosis, bone resorption disease, osteoporosis, restenosis, cardiac and renal reperfusion injury, thrombosis, glomerulonephritis, diabetes, graft vs. host reaction, allograft rejection, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, multiple sclerosis, muscle degeneration, eczema, contact dermatitis, psoriasis, sunburn, or conjunctivitis shock in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of formula I effective in such treatment and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also encompasses pharmaceutical compositions for the treatment of a condition which can be treated by the inhibition of ERK/MAP kinase in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of claim 1 effective in such treatment and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also encompasses pharmaceutical compositions for the treatment of a condition which can be treated by the inhibition of p38 kinase in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of claim 1 effective in such treatment and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing prodrugs of compounds of the formula I. Compounds of formula I having free amino, amido, hydroxy or carboxylic groups can be converted into prodrugs. Prodrugs include compounds wherein an amino acid residue, or a polypeptide chain of two or more (e.g., two, three or four) amino acid residues which are covalently joined through peptide bonds to free amino, hydroxy or carboxylic acid groups of compounds of formula I. The amino acid residues include the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also include, 4-hydroxyproline, hydroxylysine, desmosine, leodesmosine, 3-methylhistidine, norvaline, beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline, homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone. Prodrugs also include compounds wherein carbonates, carbamates, amides and alkyl esters which are covalently bonded to the above substituents of formula I through the carbonyl carbon prodrug sidechain.

The invention also encompasses sustained release compositions.

One of ordinary skill in the art will appreciate that the compounds of the invention are useful in treating a diverse array of diseases. One of ordinary skill in the art will also appreciate that when using the compounds of the invention in the treatment of a specific disease that the compounds of the invention may be combined with various existing therapeutic agents used for that disease.

For the treatment of rheumatoid arthritis, the compounds of the invention may be combined with agents such as TNF- α inhibitors such as anti-TNF monoclonal antibodies (such as Remicade, CDP-870 and D₂E₇) and TNF receptor immunoglobulin molecules (such as Enbrel®), COX-2 inhibitors (such as celecoxib, rofecoxib, valdecoxib and etoricoxib) low dose methotrexate, lefunomide, hydroxychloroquine, D-penicillamine, auranofin or parenteral or oral gold.

The compounds of the invention can also be used in combination with existing therapeutic agents for the treatment of osteoarthritis. Suitable agents to be used in combination include standard non-steroidal anti-inflammatory agents (hereinafter NSAID's) such as piroxicam, diclofenac, propionic acids such as naproxen, flubiprofen, fenoprofen, ketoprofen and ibuprofen, fenamates such as mefenamic acid, indomethacin, sulindac, apazone, pyrazolones such as phenylbutazone, salicylates such as aspirin, COX-2 inhibitors such as celecoxib, valdecoxib, rofecoxib and etoricoxib, analgesics and intraarticular therapies such as corticosteroids and hyaluronic acids such as hyalgan and synvisc.

The compounds of the present invention may also be used in combination with anticancer agents such as endostatin and angiostatin or cytotoxic drugs such as adriamycin, daunomycin, cis-platinum, etoposide, taxol, taxotere and alkaloids, such as vincristine, farnesyl transferase inhibitors, VegF inhibitors, and antimetabolites such as methotrexate.

The compounds of the invention may also be used in combination with antiviral agents such as Virecept, AZT, aciclovir and famciclovir, and antiseptics compounds such as Valant.

The compounds of the present invention may also be used in combination with cardiovascular agents such as calcium channel blockers, lipid lowering agents such as statins, fibrates, beta-blockers, Ace inhibitors, Angiotensin-2 receptor antagonists and platelet aggregation inhibitors.

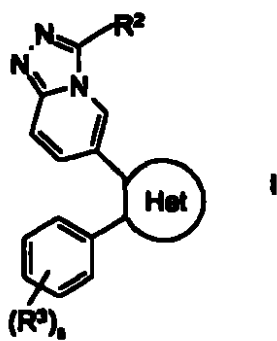
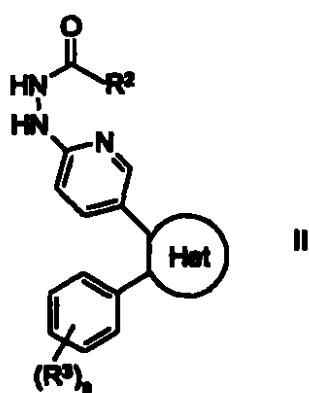
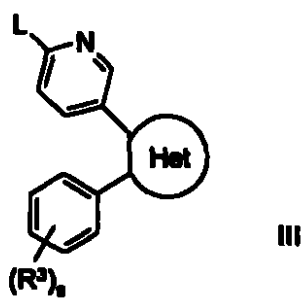
The compounds of the present invention may also be used in combination with CNS agents such as antidepressants (such as sertraline), anti-Parkinsonian drugs (such as deprenyl, L-dopa, Requip, Mirapex, MAOB inhibitors such as selegine and rasagiline, COMT inhibitors such as Tasmar, A-2 inhibitors, dopamine reuptake inhibitors, NMDA antagonists, Nicotine agonists, Dopamine agonists and inhibitors of neuronal nitric oxide synthase), and anti-Alzheimer's drugs such as donepezil, tacrine, COX-2 inhibitors, propentofylline or metryfonate.

The compounds of the present invention may also be used in combination with osteoporosis agents such as roloxifene, droloxifene, lasofoxifene or fosomax and immunosuppressant agents such as FK-506 and rapamycin.

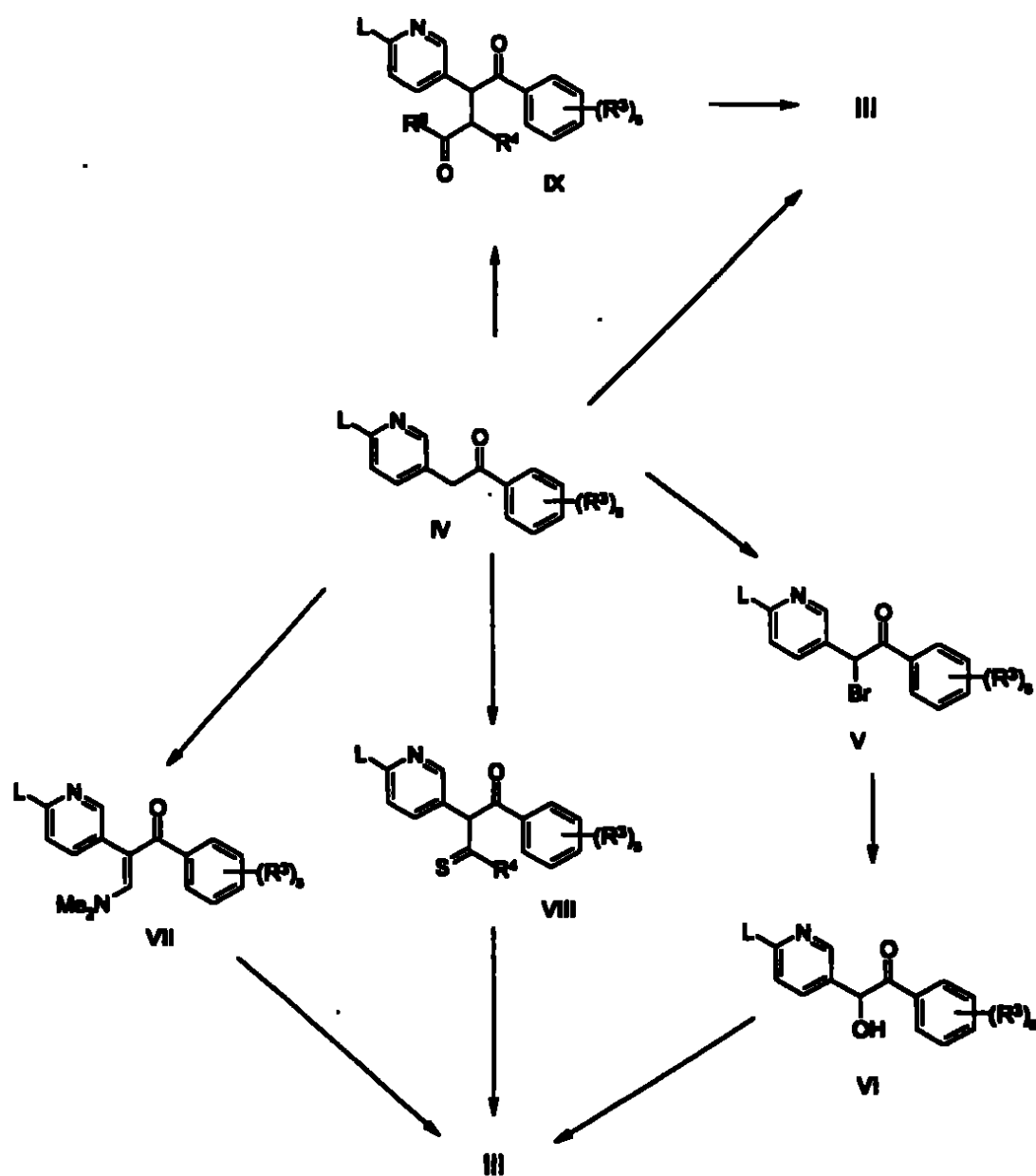
Detailed Description of the Invention

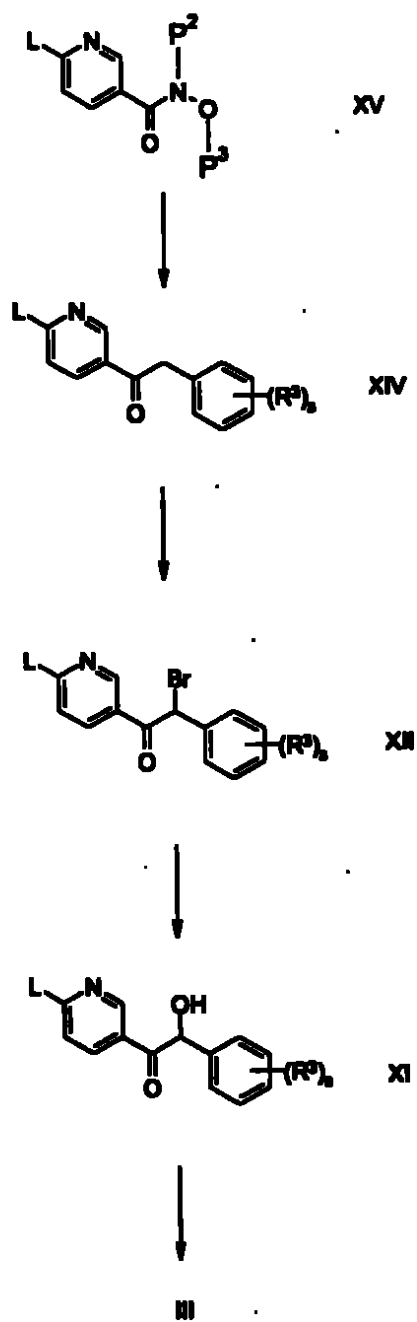
Compounds of the formula I may be prepared according to the following reaction schemes and discussion. Unless otherwise indicated, m, n, p, s, B, R¹ through R¹⁶ and Het and structural formula I in the reaction schemes and discussion that follow are as defined

5 above.

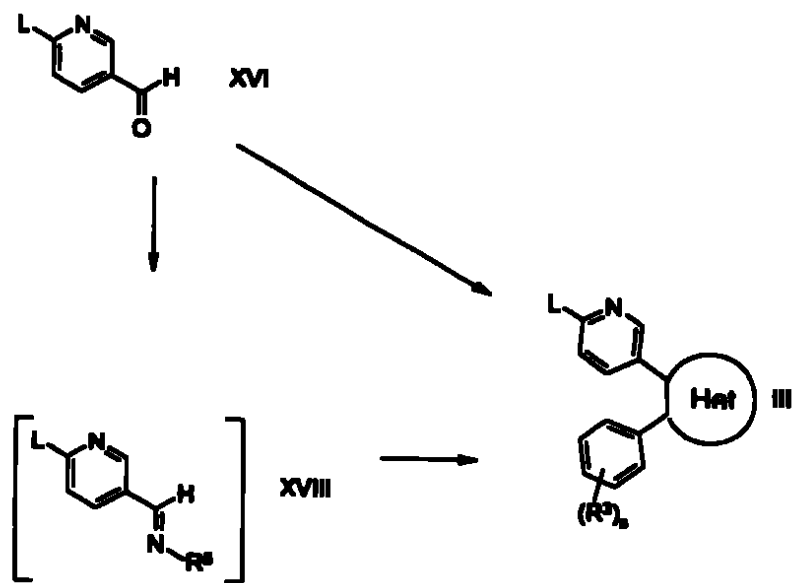
Scheme 1

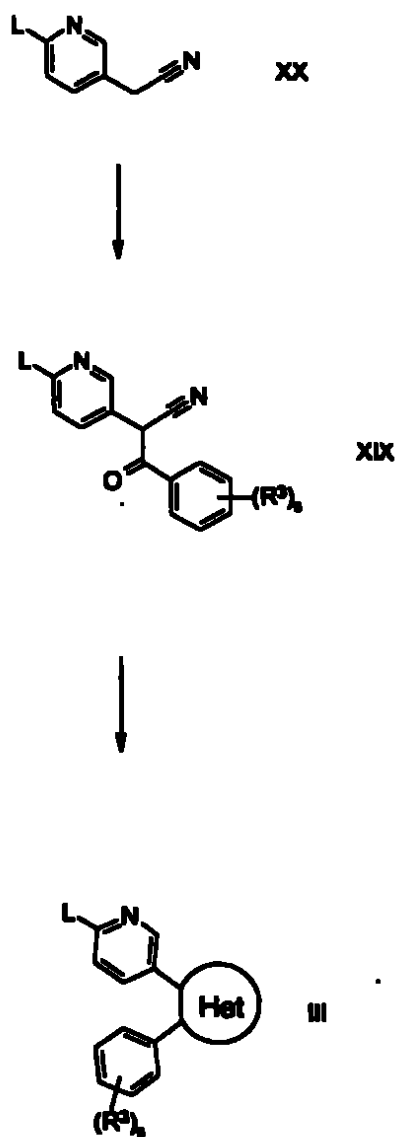
Scheme 2

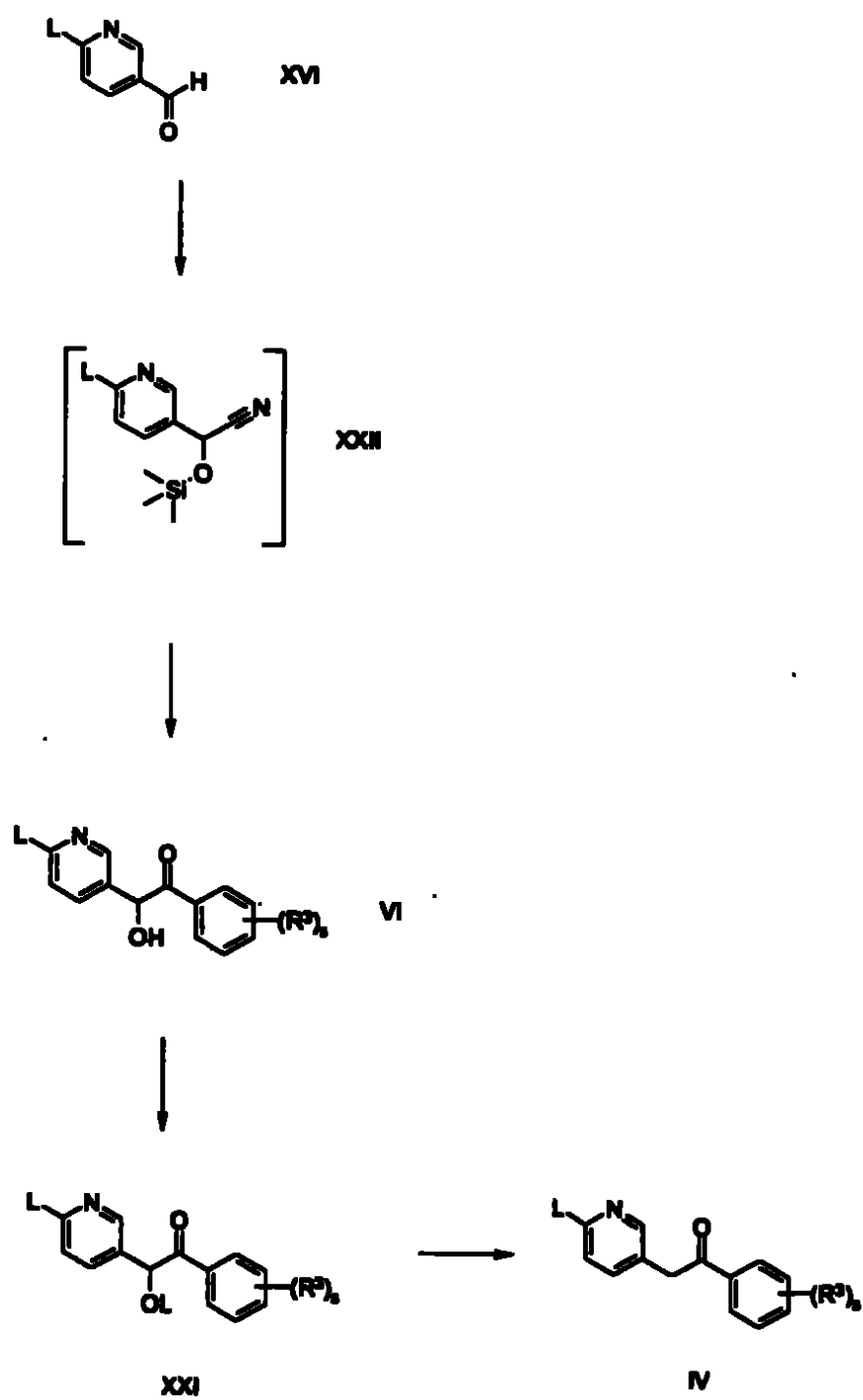


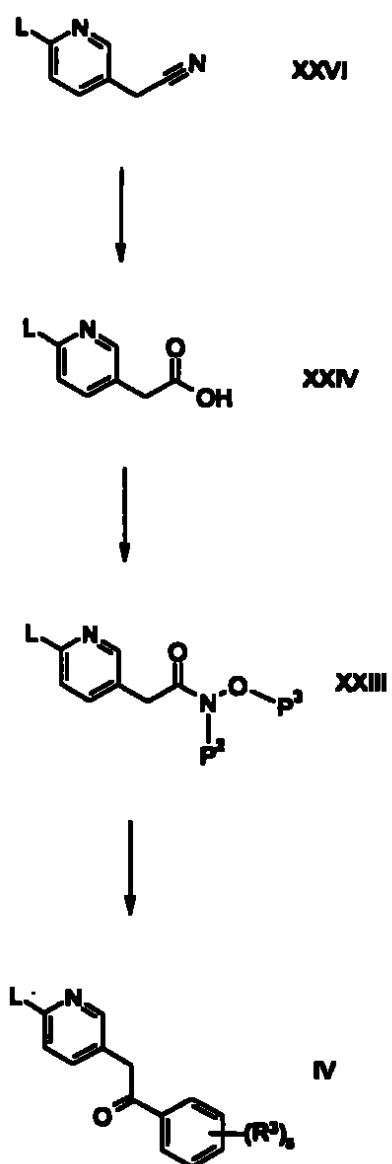
Scheme 3

Scheme 4

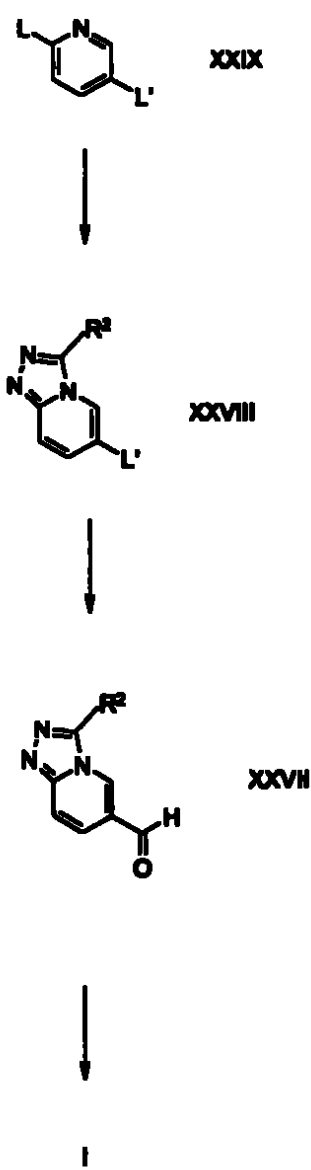


Scheme 5

Scheme 6

Scheme 7

Scheme 8



Scheme 1 refers to the preparation of compounds of the formula I in two steps from compounds of formula III. Referring to Scheme 1 compounds of the formula III, wherein L is a suitable leaving group such as fluoro, bromo, chloro or mesyl (MeSO₂), preferably bromo or chloro, are converted to the corresponding compound of formula II by reaction with hydrazine to form a hydrazino-pyridine, followed by reaction with an acylating reagent. The reaction of a compound of formula III with hydrazine is conducted in a polar solvent such as pyridine, ethanol or tert-butanol, or in neat hydrazine, preferably in neat hydrazine. The hydrazine reaction is conducted at a temperature between about 40°C to about 80°C, preferably about 70°C for about 10 minutes to about 60 minutes, preferably about 15 minutes. Acylation of the resulting hydrazino-pyridine to give compounds of the formula II is conducted with an acid chloride in the presence of a base such as triethylamine in a solvent such as dichloromethane, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamide, preferably dichloromethane, for a time period between about 10 minutes to about 120 minutes, preferably about 30 minutes, at a temperature of about 0°C to about 22°C, preferably at about 0°C. Alternatively, the hydrazino-pyridine can be acylated with a carboxylic acid to give compounds of the formula II using amide coupling agents in a manner well known to one skilled in the art.

The compound of formula II can be converted to a compound of formula I using a suitable dehydrating agent or under conditions that promote cyclo-dehydration. Suitable dehydrating agents for the conversion of compounds of formula II to compounds of formula I include phosphorous oxychloride and dichlorotriphenylphosphorane, preferably phosphorous oxychloride. Reactions using phosphorous oxychloride are conducted in neat phosphorous oxychloride at a temperature between about 60°C to about 110°C, for a time period between about 2 hours to about 16 hours. Reactions using dichlorotriphenylphosphorane are conducted in the presence of a base, such as triethylamine, in a polar solvent such as acetonitrile, at temperatures of about 60°C and reflux for a time period from about 1 hour and about 8 hours.

Compounds of the formula III can be made according to the methods of Scheme 2.

Scheme 2 refers to the preparation of compounds of the formula III, which are intermediates useful in the preparation of compounds of the formula I, in Scheme 1. Referring to Scheme 2, a compound of the formula III, wherein (R³)_n-phenyl-Het is of the formula (c) or (f), can be prepared from compounds of the formula VII by reaction with an aminating reagent. Suitable aminating reagents include hydrazines of the formula H₂N-NH-R⁷, in a polar solvent. Suitable solvents include alcohols such as ethanol, propanol, butanol or mixtures of alcohols and acetic acid, preferably ethanol or ethanol/acetic acid. The aforesaid reaction is conducted at a temperature of about 10°C to about 100°C, preferably at about 22°C to 65°C, for a period from about 1 hour to about 24 hours, preferably about 3 hours.

Alternatively compounds of the formula III, wherein $(R^3)_x$ -phenyl-Het is of the formula (e), can be prepared from compounds of the formula VII by reaction with hydroxylamine hydrochloride, and a base. Suitable bases include pyridine or a trialkylamine, preferably pyridine. Suitable solvents include N,N-dimethylformamide, tetrahydrofuran or pyridine, preferably pyridine. The aforesaid reaction is conducted at a temperature from about 0°C to about 100°C, preferably at about 60°C, for a period from about 1 hour to about 48 hours, preferably about 20 hours.

The compound of formula VII is prepared from a compound of formula IV by reaction with an acetal, such as dimethylformamide-dimethylacetal, at a temperature of about 60°C to about 90°C, preferably about 80°C for a period from about 1 hour to about 6 hours, preferably about 3 hours.

Alternatively, compounds of the formula III, wherein $(R^3)_x$ -phenyl-Het is of the formula (c) or (f), can be prepared from compounds of the formula VIII by reaction with an aminating reagent such as $H_2N-NH-R^7$ according to methods analogous to the conversion of compounds of formula VII to formula III.

Alternatively, compounds of the formula III, wherein $(R^3)_x$ -phenyl-Het is of the formula (e), can be prepared from compounds of the formula VIII by reaction with hydroxylamine-hydrochloride according to methods analogous to the conversion of compounds of formula VII to formula III.

The compound of formula VIII is prepared from a compound of formula IV by reaction with an isothiocyanate. Suitable isothiocyanates include compounds of the formula $R^4-N=C=S$. Reactions with isothiocyanates are facilitated by the addition of a base, such as sodium hydride, lithium diisopropylamide or other suitable strong bases. Suitable solvents for the aforesaid reaction include pyridine, N,N-dimethylformamide or tetrahydrofuran, preferably pyridine. The aforesaid reaction is performed from a period of about 0.5 hour to about 4 hours at a temperature of about 0°C to about 30°C. The deprotonation reaction with above said bases is followed by the addition of a suitable isothiocyanate and is performed for a period from about 10 minutes to about 20 hours, at a temperature of about 0°C to about 30°C, preferably about 22°C for a period from about 0.5 hour to about 24 hours.

Alternatively, a compound of the formula III, wherein $(R^3)_x$ -phenyl-Het is of the formula (d), can be prepared from a compound of formula VI, by reaction with an aldehyde of the formula $R^8-(C=O)-H$ in the presence of cuprous acetate and an ammonia source in a polar solvent. Suitable ammonia sources include ammonium trifluoroacetate, ammonia, and ammonium acetate, preferably ammonium acetate. The aforesaid reaction can be run neat or in the presence of a solvent such as alcohols (methanol, ethanol or butanol) and acetic acid. The aforesaid reaction can be run at a temperature from about 20°C to about 80°C for a

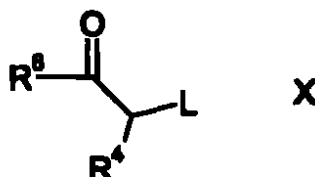
period from about 15 minutes to about 4 hours, preferably neat conditions at about 60°C for about 2 hours.

The compound of formula VI is prepared from a compound of formula V by reaction with sodium methoxide, or sodium ethoxide, or sodium tert-butoxide, preferably sodium methoxide, in an alcohol solvent, such as methanol, ethanol, isopropanol, preferably methanol, at a temperature of 0 °C to 30 °C, preferably at 22 °C, for a period of time from 15 minutes to about 3 hours, preferably 30 minutes. The aforesaid reaction is followed by an aqueous acidic work-up.

The compound of formula V is prepared from a compound of formula IV by reaction with Br_2 in a polar solvent. Suitable solvents include acetic acid, chloroform or methylene chloride, preferably acetic acid. The aforesaid reaction is conducted at a temperature of about 0°C to about 30°C preferably at about 22°C (room temperature) for a period from about 10 minutes to about 4 hours, preferably about 30 minutes.

Alternatively, a compound of the formula III, wherein $(\text{R}^3)_x$ -phenyl-Het is of the formula (a), can be prepared from compounds of the formula IX, by reaction with an ammonia source and cuprous acetate and a polar solvent. Suitable ammonia sources include ammonium trifluoroacetate, ammonia, and ammonium acetate, preferably ammonium acetate. The aforesaid reaction can be run neat or in the presence of a solvent such as alcohols (methanol, ethanol or butanol) and acetic acid. The aforesaid reaction can be run at a temperature from about 20°C to about 80°C for a period from about 15 minutes to about 4 hours, preferably neat conditions at about 60°C for about 2 hours.

The compound of formula IX is prepared from a compound of formula IV by reaction with a reagent of the formula



wherein L is a leaving group such as chloro, bromo, iodo or mesylate, in the presence of a base and a solvent. Suitable bases include NaH and n-butyllithium. Suitable solvents include THF and DMF. The aforesaid reaction can be conducted at a temperature from about -30°C to about the reflux temperature of the solvent, for a period of about 5 minutes to about 24 hours.

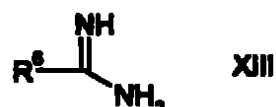
Alternatively, compounds of the formula III(e), can be made from formula IV according to methods described in US 5,859,257 or US 5,633,272.

The compounds of formulae IV and VI are prepared according to the methods of Scheme 6. Additional routes for the synthesis of compounds related to formula IV are described in the literature: Davies, I. W.; Marcoux, J.-F.; Corley, E. G.; Jourmet, M.; Cal, D.-

W.; Palucki, M.; Wu, J.; Larsen, R. D.; Rossen, K.; Pye, P. J.; DiMichele, L.; Dormer, P.; Reider, P. J.; J. Org. Chem., Vol. 65, pp. 8415-8420 (2000). The compound of formula X is prepared by methods well known to those skilled in the art.

Alternatively, compounds of formula III (g) and (h) can be prepared from compounds of formula IV according to methods described in the literature (Gauthier, J. Y.; Leblanc, Y.; Black, C.; Chan, C.-C.; Cromlish, W. A.; Gordon, R.; Kenneday, B. P.; Lau, C. K.; Léger, S.; Wang, Z.; Ethier, D.; Guay, J.; Mandini, J.; Riendeau, D.; Tagari, P.; Vickers, P.; Wong, E.; Xu, L.; Prasit, P. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 87-92).

Scheme 3 refers to the preparation of compounds of the formula III, wherein (R³)_n-phenyl-Het is of the formula (b) or (d), which are intermediates in Scheme 1, useful in the preparation of compounds of formula I. Referring to Scheme 3, a compound of the formula III, wherein (R³)_n-phenyl-Het is of the formula (b), can be prepared from a compound of the formula XI by reaction with a compound of the formula



in the presence of a polar solvent. Suitable solvents include N,N-dimethylformamide, chloroform, dimethylsulfoxide, tetrahydrofuran, and ethanol, preferably N,N-dimethylformamide. The aforesaid reaction is conducted at a temperature of about 15 °C to about 80 °C, preferably 60 °C, for a period from about 4 hours to about 4 days, preferably 4 hours.

Alternatively, a compound of the formula III, wherein (R³)_n-phenyl-Het is of the formula (d), can be prepared from a compound of formula XI, by reaction with an aldehyde of the formula R⁶-(C=O)-H in the presence of a catalyst and a source of ammonia according to methods analogous to those for the conversion of compounds of formula VI to formula III in Scheme 2.

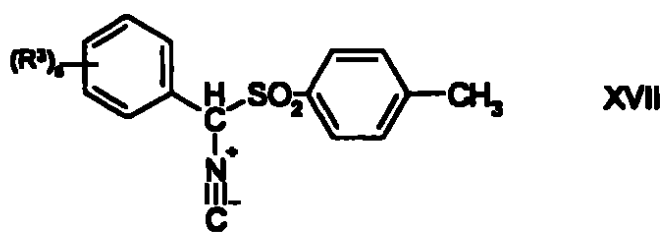
The compound of formula XI, wherein (R³)_n-phenyl-Het is of formula (d), is prepared from a compound of formula XII by reaction with sodium methoxide, or sodium ethoxide, or sodium tert-butoxide, preferably sodium methoxide, in an alcohol solvent, such as methanol, ethanol, isopropanol, preferably methanol, at a temperature of 0 °C to 30 °C, preferably at 22 °C, for a period of time from 15 minutes to about 3 hours, preferably 30 minutes. The aforesaid reaction is followed by an aqueous acidic work-up.

The compound of formula XII is prepared from a compound of the formula XIV by reaction with Br₂ in a polar or nonpolar solvent. Suitable solvents include acetic acid, dichloromethane, chloroform, preferably acetic acid. The aforesaid reaction is conducted at a temperature of about 0 °C to about 30°C preferably at about 22°C (room temperature) for a period from about 10 minutes to four hours, preferably 30 minutes.

The compound of formula XIV is prepared from a compound of the formula XV, wherein P^2 and P^3 are independently (C_1-C_6) alkyl, by reaction with a Grignard reagent of the formula $(R^3)_x$ -phenyl- $(CH_2)_n$ -M, wherein M is an activating group such as magnesium bromide or chloride in a solvent. Suitable solvents include tetrahydrofuran, diethyl ether, dioxane, dimethylethyl ether, preferably tetrahydrofuran. The aforesaid reaction is run at a temperature of about 0°C to about 30°C , preferably about 22°C , for a period of about 6 hours to about 48 hours, preferably about 6 hours.

The compound of formula XV can be made by methods well known to those of ordinary skill in the art, see Gomtsyan, A., *Org. Lett.*, 2, 11-13 (2000). Reagents of the formula $(R^3)_x$ -phenyl- $(CH_2)_n$ -M are commercially available or may be prepared by one skilled in the art.

Scheme 4 refers to the preparation of compounds of formula III, wherein $(R^3)_x$ -phenyl-Het is of the formula (b) or (d), R^8 is hydrogen and L is a suitable leaving group as described in Scheme 1. Referring to Scheme 4, compounds of the formula III, wherein $(R^3)_x$ -phenyl-Het is of the formula (d), can be prepared from compounds of formula XVI by reaction with an isocyanide of formula



in the presence of a base. Suitable bases include potassium carbonate, triethylamine, and piperazine, preferably potassium carbonate. Suitable solvents include polar solvents such as tetrahydrofuran, or N,N-dimethylformamide, preferably in N,N-dimethylformamide. The aforesaid reaction may be run at a temperature between about 22°C and about 70°C , preferably at about 22°C for a period from about 2 hours to about 4 hours, followed by about 6 hours to about 10 hours at a temperature of about 70°C .

Compounds of formula III, wherein $(R^3)_x$ -phenyl-Het is of the formula (b), can be prepared in an analogous way by first preparation of the intermediate imine of formula XVIII by reaction of compounds of formula XVI with a suitable amine of the formula NH_2R^8 under dehydrating conditions. Such conditions include the treatment of compounds of formula XVI and an amine NH_2R^8 in a solvent such as tetrahydrofuran or dichloromethane with a dehydrating agent such as anhydrous magnesium sulfate or molecular sieves. Alternatively, the imine of formula XVIII can be prepared and subsequently reacted in an aqueous media as described in the literature: (Slako, J.; Kassik, A. J.; Mellinger, M.; Flan, J. J.; Allen, A.; Olsen, M. A.; *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1516-1524). Reactions of imines of formula XVI with suitable

isocyanides of formula XVII are conducted at about 22°C for a time period from about 1 day to about 21 days, preferably about 1 day.

Compounds of formula XVI are known in the literature (when L is chloro see: Corey, E. J.; Loh, T-P.; AchyuthaRao, S.; Daley, D. C. ; Sershar, S. J. Org. Chem., 1993, 58, 5600-5602) or can be prepared in a manner well known to one skilled in the art.

Scheme 5 refers alternative preparations of compounds of the formula III, which are intermediates in Scheme 1, useful in the preparation of compounds of formula I. Referring to Scheme 5, a compound of the formula III can be prepared from a compound of the formula XIX by methods described previously in Scheme 2.

10 A compound of formula XIX can be prepared from a compound of the formula XX by reaction with an ester of the formula $(R^2)_2\text{-phenyl-CO}_2P^1$, wherein P^1 is methyl or ethyl, in the presence of a base and a solvent. Suitable bases include sodium hydride, lithium diisopropylamide, or sodium alkoxides, preferably sodium ethoxide. Suitable solvents include alcohols such as methanol, ethanol, propanol, butanol, or tetrahydrofuran, preferably ethanol.

15 The aforesaid reaction is conducted at a temperature from about 23 °C to about 65 °C, preferably at about 50 °C, for a period from about 2 hours to about 24 hours, preferably about 20 hours.

The compound of the formula XX can be prepared by methods well known to those skilled in the art.

20 Scheme 6 refers to the preparation of compounds of formulas IV and VI, which are intermediates in Scheme 2, useful in the preparation of compounds of formula I.

Compounds of formula IV can be prepared from compounds of formula XXI, wherein OL is acetoxy, bromo or chloro, by reaction with a reducing agent. Suitable reducing agents for the reduction of compounds of the formula XXI, when OL is acetoxy, include titanium on graphite, nickel chloride and sodium borohydride. Suitable reducing agents for the reduction of compounds of the formula XXI, when OL is bromo or chloro, include zinc dust, sodium naphthalide, and samarium iodide.

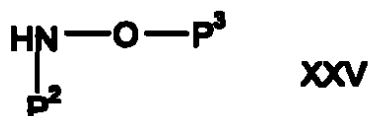
Compounds of formula XXI, wherein OL is a leaving group such as acetoxy, can be prepared from compounds of formula VI by reaction with an acylating reagent such as acetyl chloride or acetic anhydride in the presence of a base such as pyridine at a temperature from about about 10°C to about 65 °C, preferably at about 50 °C, for a period from about 1 hour to about 4 hours, preferably about 2 hours. Compounds of formula XXI, wherein OL is a leaving group such as chloro or bromo, can be prepared from compounds of formula VI by reaction with halogenating reagent such as oxalyl chloride, thionyl chloride, phosphorous pentachloride and phosphorous oxychloride, bromine in acetic acid, at a temperature from about about 10°C to about 65 °C, preferably at about 50 °C, for a period from about 1 hour to about 4 hours, preferably about 2 hours.

Compounds of formula VI can be prepared from compounds of formula XXII by reaction with a suitably substituted Grignard reagent of the formula $(R^3)_x$ -phenyl-M, wherein M is an activation group such as magnesium bromide or chloride (see for example: Jackson, W. R.; Jacobs, H. A.; Jayatilaka, G. S.; Matthews, B. R.; Watson, K. G. Aust. J. Chem. 1990, 43, 2045-2082). Reagents of the formula $(R^3)_x$ -phenyl-M are commercially available or may be prepared by one skilled in the art.

The preparation and conversion of compounds of formula XVI into trimethylsilyl cyanohydrins of formula XXII can be performed by methods known to those skilled in the art such as for example Pirrung, M.; Shuey, S. W.; J. Org. Chem. 1994, 59, 3890-3897.

Scheme 7 refers to the preparation of compounds of the formula IV, which are intermediates for the preparation of compounds of formula III in Scheme 2. Referring to Scheme 7, a compound of the formula IV is prepared from a compound of formula XXIII by reaction with a Grignard reagent of the formula $(R^3)_x$ -phenyl-M, wherein M is an activating group such as magnesium bromide or magnesium chloride in a solvent. Suitable solvents include tetrahydrofuran, dioxane, dimethylethyl ether or diethyl ether, preferably tetrahydrofuran. The aforesaid reaction is conducted at a temperature of about -78°C to 0°C for a period from about 10 minutes to about 24 hours preferably about 2 hours. Reagents of the formula $(R^3)_x$ -phenyl-M are commercially available or may be prepared by one skilled in the art.

A compound of formula XXIII is prepared from a compound of formula XXIV by reaction with a hydroxylamine of the formula



wherein P^2 and P^3 are independently $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, preferably methyl, and an activating agent. Suitable activating agents include carbonyldiimidazole or oxalyl chloride, preferably carbonyldiimidazole. Suitable solvents include methylene chloride or dichloroethane.

Compounds of the formula XXIV are prepared from compounds of formula XXVI by acid hydrolysis, such as by reaction with sulfuric acid/water (preferably 1:1) at a temperature of about 100°C to about 120°C , preferably about 110°C for a period from about 1 hour to about 6 hours, preferably about 4 hours. Alternatively, a compound of the formula XXII is prepared by base hydrolysis, such as by reaction with lithium hydroxide in water at a temperature of about 23°C to about 100°C , preferably at a temperature of about 80°C for a period of about 4 to 10 hours.

Scheme 8 refers to the preparation of compounds of formula I, wherein $(R^3)_x$ -phenyl-Het is (b) or (d), and R^8 is hydrogen, which are intermediates in Scheme 1, useful in the preparation of compounds of formula I. Referring to Scheme 8, a compound of the formula I,

wherein $(R^2)_n$ -phenyl-Het is of the formula (b) or (d), and R^6 is hydrogen, can be prepared from aldehydes of formula XXVII as described previously in Scheme 4 for the conversion of compounds of formula XVI to compounds of formula III. Compounds of formula XXVII are prepared from compounds of formula XXVIII by a formylation reaction. Suitable conditions for formylation include metal halogen exchange with isopropylmagnesium chloride in a solvent such as tetrahydrofuran at a temperature of about 0°C, for a period of time of about 30 minutes, followed by the addition of N,N-dimethylformamide at a temperature of about 0°C, followed by a period of time of about 2.5 hours at a temperature of about 50°C.

Compounds of formula XXVIII are prepared as described in the literature (Moran, D. B.; Morton, G. O.; Albright, J. D., *J. Heterocycl. Chem.*, Vol. 23, pp. 1071-1077 (1986)) or from compounds of formula XXIX wherein L' is bromo or fluoro as described in Scheme 1 for the conversion of compounds of formula III to compounds of formula I. Compounds of formula XXIX are commercially available:

The compounds of the formula I which are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate a compound of the formula I from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent, and subsequently convert the free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is obtained.

The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate or bisulfate, phosphate or acid phosphate, acetate, lactate, citrate or acid citrate, tartrate or bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)] salts.

Those compounds of the formula I which are also acidic in nature, e.g., where R^1 - R^{16} includes a COOH or tetrazole moiety, are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts. These salts are all prepared by conventional techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those which form

non-toxic base salts with the herein described acidic compounds of formula I. These non-toxic base salts include those derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium, potassium, calcium and magnesium, etc. These salts can easily be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum product yields.

The activity of the compounds of the invention for the various disorders described above can be determined according to one or more of the following assays. All of the compounds of the invention, that were tested, had an IC_{50} of less than $10 \mu M$ in the TNF α and MAPKAP *in vitro* assays and an ED_{50} of less than 50 mg/kg in the *in vivo* TNF α assay.

The compounds of the present invention also possess differential activity (i.e. are selective for) for one or more p38 kinases (i.e. α , β , γ , and δ). Certain compounds are selective for p38 α over p38 β , γ , and δ , other compounds are selective for p38 β over p38 α , γ , and δ , other compounds are selective for p38 α and β over p38 γ and δ . Selectivity is measured in standard assays as a IC_{50} ratio of inhibition in each assay.

20 INHIBITION OF TNF-ALPHA PRODUCTION BY HUMAN LPS-TREATED MONOCYTES

Mononuclear cells are isolated from heparinized blood (1.5 ml of 1000 units / ml heparin for injection, Elkins-Sinn, Inc. added to each 50 ml sample) using Accuspin System-Histopaque-1077 tubes (Sigma A- 7054). Thirty-five milliliters of whole blood are added to each tube and the tubes are centrifuged at 2100 rpm for 20 minutes in a Beckman GS-6KR centrifuge with the brake off at room temperature. The mononuclear cells which collect at the interface are removed, diluted with Macrophage serum free medium (Gibco-BRL) (Medium) to achieve a final volume of 50 ml, and collected by centrifugation for 10 minutes. The supernatant is discarded and the cell pellet is washed 2 times with 50 ml of Medium. A sample of the suspended cells is taken before the second wash for counting. Based on this count, the washed cells are diluted with Medium containing 1% FBS to a final concentration of 2.7×10^6 cells / ml and 75 μl of the cell suspension is added to each well of a 96 well plate.

Compound Preparation

Compounds are routinely tested at final concentrations from 2 μM to .016 μM , but may be tested at other concentrations, depending on activity. Test agents are diluted with DMSO to a final concentration of 2mM. From this stock solution, compounds are first diluted 1:25 (5 μl of 2 mM stock + 120 μl Medium containing 400 ng/ml LPS and 1% FBS then 40 μl of this dilution is diluted with 360 μl of Medium with LPS. Serial dilutions (1/5) are performed

by transferring 20 µl of this dilution to 80 µl of Medium containing both LPS and 0.4% DMSO, resulting in solutions containing 8 µM, 1.6 µM, 0.32 µM and 0.064 µM of test agent.

Assay

The assay is initiated by adding 25 µl of the diluted compounds to the mononuclear cell suspension and incubating the cells at 37°C and 5% CO₂ for 4 hours.

The 96-well plates are then centrifuged for 10 minutes at 2000 rpm at 4°C in a Beckman GS-6KR centrifuge to remove cells and cell debris. A 90 µl aliquot of each supernatant is removed and transferred to a 96 well round bottom plate, and this plate is centrifuged a second time to insure that all cell debris is removed. 80 µl of the supernatant is removed and transferred to a new round bottom plate.

Supernatants are analyzed for TNF-α content using R&D ELISA. 25 µl of each sample is added to an ELISA well containing 25 µl of assay diluent RD1F and 75 µl of assay diluent RD5. The assay is run following kit directions except 100 µl of conjugate and substrate solutions are used.

INTERPRETATION

The amount of TNF-α immunoreactivity in the samples is calculated as follows:

$$\% \text{ Control} = (X - B) / (TOT - B) \times 100$$

where X = OD₄₅₀ nm of the test compound well

B = OD₄₅₀ of Reagent Blank wells on the ELISA

Total = OD₄₅₀ of cells that were treated with 0.1% DMSO only.

MAPKAP KINASE-2 ASSAY

Monocyte preparation

Mononuclear cells are collected from heparinized human blood as detailed above. The washed cells are seeded into 6-well cluster plates at a density of 1x10⁷ cells/well (in 2 ml of Medium). The plates are incubated at 37°C in a 5% CO₂ environment for 2 hours to allow adherence of the monocytes, after which time media supernatants containing non-adherent cells are removed by aspiration and 2 ml of fresh medium are added to each well. Plates are incubated overnight at 37°C in a 5% CO₂ environment.

Cell Activation

Media are removed by aspiration. The attached cells are rinsed twice with fresh Medium, then 2 ml of D-MEM medium containing 10% heat inactivated FBS are added to each well. Test compounds are prepared as 30 mM stock solutions in DMSO and diluted to 1250, 250, 50, 10, 2, and 0.4 µM in D-MEM containing 1% DMSO and 10% FBS. To individual wells of the monocyte cultures, 20 µl of these test agent dilutions are added resulting in final test agent concentrations of 12.5, 2.5, 0.5, 0.1, 0.02 and 0.004 µM. After a 10 minute preincubation period, 20 µl of a 10 µg/ml LPS solution are added to each well and the plates are incubated at 37°C for 30 min. Media subsequently are removed by aspiration,

the attached monocytes are rinsed twice with phosphate buffered saline, then 1 ml of phosphate buffered saline containing 1% Triton X-100 (Lysis Buffer; also containing 1 Complete™ tablet [Boehringer #1697498] per 10 ml of buffer) is added to each well. The plates are incubated on ice for 10 minutes, after which the lysates are harvested and transferred to centrifugation tubes. After all samples are harvested, they are clarified by centrifugation (45,000 rpm for 20 min) and the supernatants recovered.

MAPKAP Kinase-2 Immunoprecipitation

5 μ l of anti-MAPKAP kinase-2 antiserum (Upstate Biotechnology #06-534) is added to a microcentrifuge tube (1 tube for each of the above cell lysates) containing 1 ml of a 5% suspension of Protein G-Sepharose (Sigma #P3296) in PBS. These mixtures are incubated for 1 hour at 4°C (with rocking) after which the beads, containing bound IgG, are recovered by centrifugation and washed twice with 1 ml of 50 mM Tris, pH 7.5, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 0.5 mM orthovanadate, 0.1% 2-mercaptoethanol, 1% Triton X-100, 5 mM sodium pyrophosphate, 10 mM sodium β -glycerophosphate, 0.1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride, 1 μ g/ml leupeptin, 1 μ g/ml pepstatin, and 50 mM sodium fluoride (Buffer A) by repeated centrifugation. An individual monocyte cell extract (prepared above) is then transferred to each tube containing a pellet of IgG-coated Protein G-Sepharose, and these mixtures are incubated for 2 hours at 4°C (with rocking). The beads subsequently are harvested by centrifugation, and the resulting bead pellets are washed once with 0.5 ml of Buffer A containing 0.5 M NaCl, once with 0.5 ml of Buffer A, and once with 0.1 ml of a buffer composed of 20 mM MOPS, pH 7.2, 25 mM sodium β -glycerophosphate 5 mM EGTA, 1 mM orthovanadate, and 1 mM dithiothreitol (Buffer B).

MAPKAP Kinase-2 Activity Assessment

A kinase reaction mixture stock is prepared as follows: 2.2 μ l of 10 mCi/ml γ -³²P]ATP, 88 μ l of 1.3 μ g/ml solution of MAPKAP Kinase-2 substrate peptide (Upstate Biotechnology #12-240), 11 μ l of 10 mM ATP, 8.8 μ l of 1 M MgCl₂, and 770 μ l of Buffer B. To each of the immune complex-Protein G-pellets, 40 μ l of the kinase reaction mixture are added and the tubes are incubated for 30 minutes at 30°C. The tubes then are clarified by centrifugation and 25 μ l of each supernatant is spotted onto a PB1 filter paper disk (Whatman #3698-023). After allowing all fluid to soak into the filter, each disk is placed into an individual well of 6-well cluster plates and the filters are washed sequentially with 2 ml of 0.75% phosphoric acid (3 washes/15 min each) and once with acetone (10 min). The filters then are air dried and transferred to liquid scintillation vials containing 5 ml of scintillation fluid. Radioactivity is determined in a liquid scintillation counter. The amount of radioactivity bound to the filter at each test agent concentration is expressed as a percentage of that observed from cells stimulated with LPS in the absence of a test agent.

IN VIVO INHIBITION OF TNF α

Rats were weighed and dosed with vehicle (0.5% methyl cellulose, Sigma) or drug. One hour later, animals were injected i.p. with LPS (50 ug/rat, Sigma L-4130). Ninety minutes later, animals were sacrificed by asphyxiation with CO₂ and bled by cardiac puncture. Blood
5 was collected in Vacutainer tubes and spun for 20 minutes at 3000 rpm. Serum was assayed for TNF α levels using an ELISA (R&D Systems).

This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing and methods of treating or preventing comprising administering prodrugs of compounds of the formula I. Compounds of formula I having free amino, amido, hydroxy or carboxylic groups can
10 be converted into prodrugs. Prodrugs include compounds wherein an amino acid residue, or a polypeptide chain of two or more (e.g., two, three or four) amino acid residues which are covalently joined through peptide bonds to free amino, hydroxy or carboxylic acid groups of compounds of formula I. The amino acid residues include the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also include, 4-hydroxyproline,
15 hydroxylysine, demosine, isodemosine, 3-methylhistidine, norvalin, beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone. Prodrugs also include compounds wherein carbonates, carbamates, amides and alkyl esters which are covalently bonded to the above substituents of formula I through the carbonyl carbon prodrug sidechain.

20 The compositions of the present invention may be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers. Thus, the active compounds of the invention may be formulated for oral, buccal, intranasal, parenteral (e.g., intravenous, intramuscular or subcutaneous) or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation.

25 For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g., pregelatinized maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g., lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate); lubricants (e.g., magnesium stearate, talc. or silica);
30 disintegrants (e.g., potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (e.g., sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional
35 means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g., lecithin or

acacia); non-aqueous vehicles (e.g., almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid).

For buccal administration, the composition may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

- 5 The compounds of formula I can also be formulated for sustained delivery according to methods well known to those of ordinary skill in the art. Examples of such formulations can be found in United States Patents 3,538,214, 4,060,588, 4,173,826, 3,119,742, and 3,492,397, which are herein incorporated by reference in their entirety.

- 10 The active compounds of the invention may be formulated for parenteral administration by injection, including using conventional catheterization techniques or infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g., in ampules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively,
15 the active ingredient may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use.

 The active compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

- 20 For intranasal administration or administration by inhalation, the active compounds of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon
25 dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder
30 base such as lactose or starch.

 A proposed dose of the active compounds of the invention for oral, parenteral or buccal administration to the average adult human for the treatment of the conditions referred to above (e.g., inflammation) is 0.1 to 200 mg of the active ingredient per unit dose which could be administered, for example, 1 to 4 times per day.

- 35 Aerosol formulations for treatment of the conditions referred to above (e.g., adult respiratory distress syndrome) in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains 20 µg to 1000 µg of the compound of the

invention. The overall daily dose with an aerosol will be within the range 100 µg to 10 mg. Administration may be several times daily, for example 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

5 Aerosol combination formulations for treatment of the conditions referred to above in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains from about 0.01 mg to about 100 mg of the active compound of this invention, preferably from about 1 mg to about 10 mg of such compound. Administration may be several times daily, for example 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

10 Aerosol formulations for treatment of the conditions referred to above in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains from about 0.01 mg to about 2000 mg of an ERK kinase inhibitor, preferably from about 1 mg to about 200 mg of p38 kinase inhibitor. Administration may be several times daily, for example 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

15 The following Examples illustrate the preparation of the compounds of the present invention. Melting points are uncorrected. NMR data are reported in parts per million (δ) and are referenced to the deuterium lock signal from the sample solvent (deuteriochloroform unless otherwise specified). Mass Spectral data were obtained using a Micromass ZMD APCI Mass Spectrometer equipped with a Gilson gradient high performance liquid chromatograph.

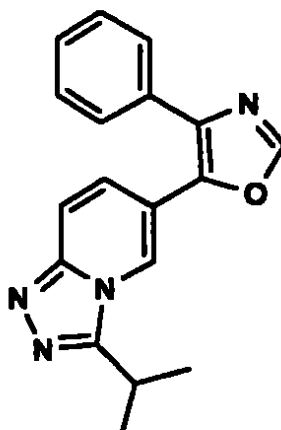
20 The following solvents and gradients were used for the analysis. Solvent A; 98% water/2% acetonitrile/0.01% formic acid and solvent B; acetonitrile containing 0.005% formic acid. Typically, a gradient was run over a period of about 4 minutes starting at 95% solvent A and ending with 100% solvent B. The mass spectrum of the major eluting component was then obtained in positive or negative ion mode scanning a molecular weight range from 165 amu to

25 1100 amu. Specific rotations were measured at room temperature using the sodium D line (589 nm). Commercial reagents were utilized without further purification. THF refers to tetrahydrofuran. DMF refers to N,N-dimethylformamide. Chromatography refers to column chromatography performed using 32-63 mm silica gel and executed under nitrogen pressure (flash chromatography) conditions. Room or ambient temperature refers to 20-25°C. All non-

30 aqueous reactions were run under a nitrogen atmosphere for convenience and to maximize yields. Concentration at reduced pressure means that a rotary evaporator was used.

One of ordinary skill in the art will appreciate that in some cases, protecting groups may be required during preparation. After the target molecule is prepared, the protecting group can be removed by methods well known to those of ordinary skill in the art, such as

35 described in Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, (2nd Ed., John Wiley & Sons, 1991).

EXAMPLE 1**3-Isopropyl-6-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine****A) 6-Chloro-N-methoxy-N-methyl-nicotinamide**

5 To a solution of 6-chloronicotinic acid (40 g, 284 mmol) in dichloromethane (500 mL) was added 5 mL of N,N-dimethylformamide (DMF). At ambient temperature, a 2 M solution of oxalyl chloride in dichloromethane (167 mL, 330 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was heated to 40 °C for two hours and then stirred at room temperature for 18 hours. The acid chloride solution was concentrated *in vacuo*, and placed under vacuum for one hour. To a solution of N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (32 g, 330 mmol) in dichloromethane (400 mL) was added triethylamine (70 mL); the mixture was then cooled to 0 °C. A solution of the previously formed acid chloride in dichloromethane (100 mL) was added dropwise at a rate keeping the temperature at 0°C. After the addition, the ice bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 15 20 hours. The reaction mixture was then layered with saturated sodium hydrogenphosphate and the organic layer was extracted, washed with water, brine, dried with sodium sulfate and filtered. The solution was concentrated *in vacuo* yielding the title compound (48.9 g, 96%).

B) 6-Chloro-pyridine-3-carbaldehyde

Corey, E. J.; Loh, T-P.; AchyuthaRao, S.; Daley, D. C. ; Sarsar, S. *J. Org. Chem.* 20 1993, 58, 5600-5602. In a flame-dried flask under nitrogen a solution of 6-Chloro-N-methoxy-N-methyl-nicotinamide (5g, 25 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) was cooled in an ice bath. A 1.5 M solution of diisobutylaluminum hydride in toluene (24.9 mL, 37 mmol) was added at a rate keeping the internal temperature of the reaction below 20 °C. The reaction then stirred for 3 hours at room temperature. The completed reaction was cooled in an ice bath and carefully quenched with 1N hydrochloric acid. Stirring continued for 15 minutes more without the ice bath. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate; the extracts were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to yield a yellow solid (3.3 g). The solids were dissolved in ether and filtered through 25

diatomaceous earth to remove some insoluble material. The filtrate was diluted with hexanes and petroleum ether and the named compound was allowed to crystallize out over night. The precipitate was collected and dried (850 mg, 24%). Melting point 77-78 °C. Second crop was collected and dried (375 mg, 11%).

5 **C) 2-Chloro-5-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-pyridine**

A solution of 6-Chloro-pyridine-3-carbaldehyde (1.98 g, 14.0 mmol), phenyl-tolylsulfonmethyllsocyanide (Joseph Sisko, Mark Mellinger, Peter W. Sheldrake, and Neil H. Baine, *Organic Synthesis*, Vol. 77, 198-205 (1999)) (3.8 g, 14.0 mmol), and potassium carbonate (2.13 g, 15.4 mmol) dissolved in DMF (20 mL) stirred at ambient temperature for 4
10 hours, then it was heated at 70 °C for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature, quenched with water, and the mixture was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with water, brine, dried over sodium sulfate, filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to a dark oil. The residue was purified by flash chromatography (eluting with hexanes/ethyl acetate 4:1) to afford the title compound as
15 a yellow solid 2.55 g (71%).

D) 5-(4-Phenyl-oxazol-5-yl)-pyridin-2-yl-hydrazine

A suspension of 2-Chloro-5-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-pyridine (2.55 g, 9.9 mmol) in hydrazine (8 mL) was heated at 70 °C until a solution formed (approximately 20 minutes). The hydrazine product was removed from the heat and concentrated *in vacuo* affording the
20 above named compound as a dark solid (2.5 g, 100%).

E) Isobutyric acid N'-[5-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-hydrazide

To a solution of 5-(4-Phenyl-oxazol-5-yl)-pyridin-2-yl-hydrazine (2.5 g, 9.9 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (8.8 mL, 50 mmol) in dichloromethane (8 mL) at 0 °C was added dropwise isobutyryl chloride (1.04 mL, 9.9 mmol); the mixture was stirred at 0 °C for 2 hours.
25 The reaction was quenched with water and extracted with dichloromethane (3x). The combined organic layers were washed with water, brine, dried over sodium sulfate, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to a dark sticky solid. The residue was purified by flash chromatography (eluting with ethyl acetate/hexanes 3:1) to give the title compound as a yellow solid.

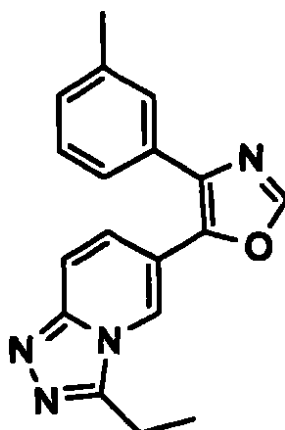
30 **F) 3-Isopropyl-6-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

Isobutyric acid N'-[5-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-hydrazide (730 mg, 2.26 mmol) was taken up in phosphorous oxychloride (10 mL) and heated at 75 °C for 18 hours. The reaction was cooled with an ice bath, added to a beaker of water (50 mL), and the mixture was made basic by dropwise addition with 3 N sodium hydroxide. The basic mixture
35 was extracted with ethyl acetate (3x); the combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to a yellow oil. The residue was recrystallized from ethyl acetate/methanol (95/5) affording the title

compound as yellow crystals (294 mg, 43%). The filtrate was purified by flash chromatography (eluting with ethyl acetate/methanol 97:3) to give more of the title compound (220 mg, 32%). LCMS (m/z) 305 $M+1$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.84 (d, 1 H, $J = 9.8$ Hz), 7.64-7.66 (m, 2 H), 7.44-7.49 (m, 4 H), 3.29-3.34 (m, 1 H), 1.51 (d, 6 H, $J = 7.2$ Hz).

Example 2:

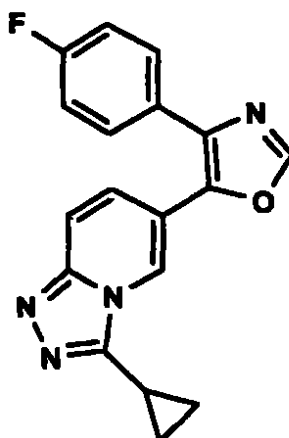
3-Ethyl-6-(4-m-tolyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine



This compound was prepared in an analogous manner to Example 1, starting with 3-methylphenyl-tolylsulfonmethyilsocyanide (Joseph Sisko, Mark Mellinger, Peter W. Sheldrake, and Neil H. Baine, *Organic Synthesis*, Vol. 77, 198-205 (1999); Joseph Sisko, Mark Mellinger, Peter W. Sheldrake, and Neil H. Baine, *Tetrahedron Letters*, Vol. 37, No. 45, 8113-8116, (1996); US 5756499; prepared in an analogous manner starting with 3-methylbenzaldehyde) in step C and propionyl chloride in step E. LCMS (m/z) 305 $M+1$.

Example 3:

3-Cyclopropyl-6-[4-(4-fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

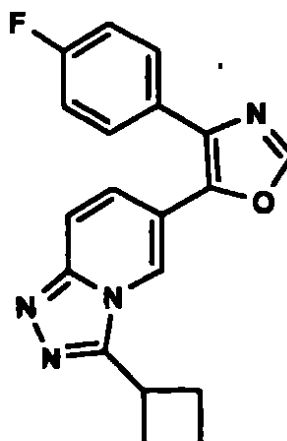


This compound was prepared in an analogous manner to Example 1, starting with 4-fluorophenyl-tolylsulfonmethyilsocyanide (Joseph Sisko, Mark Mellinger, Peter W. Sheldrake,

and Neil H. Baine, *Tetrahedron Letters*, Vol. 37, No. 45, 8113-8116, (1996); US 5756490) in step C and cyclopropanecarbonyl chloride in step E. LCMS (m/z) 321 M+1.

Example 4:

3-Cyclobutyl-6-[4-(4-fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

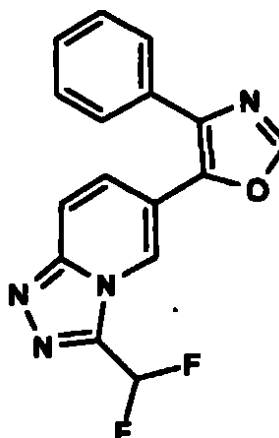


5

This compound was prepared in an analogous manner to Example 1, starting with 4-fluorophenyl-*tert*-butoxycarbonylmethylisocyanide in step C and cyclobutanecarbonyl chloride in step E. LCMS (m/z) 335 M+1.

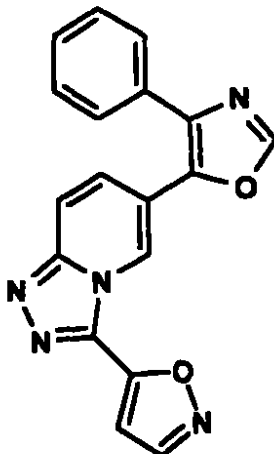
Example 5:

10 **3-Difluoromethyl-6-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

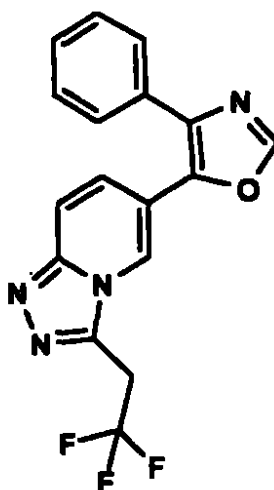


15

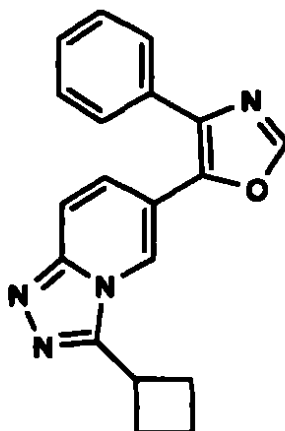
This compound was prepared in an analogous manner to Example 1, starting with the acid chloride of difluoroacetic acid (made using oxalyl chloride in dichloromethane with 1 drop of DMF) in step E and using dichlorotriphenyl phosphorane in acetonitrile with triethylamine in step F. LCMS (m/z) 313 M+1.

Example 6:**3-isoxazol-5-yl-6-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

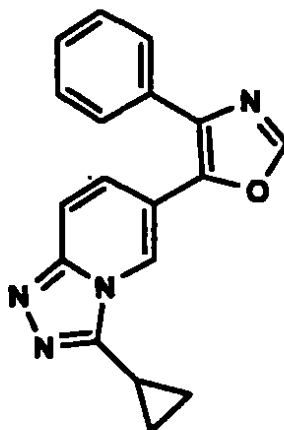
5 This compound was prepared in an analogous manner to Example 1, starting with the acid chloride of isoxazol-5-carboxylic acid (made using oxalyl chloride in dichloromethane with 1 drop of DMF) in step E. LCMS (m/z) 330 M+1.

Example 7:**6-(4-Phenyl-oxazol-5-yl)-3-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

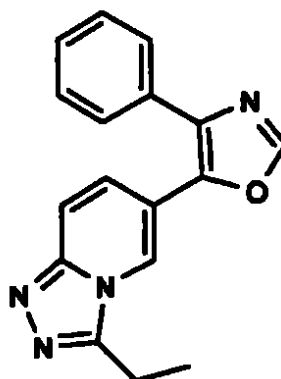
10 This compound was prepared in an analogous manner to Example 1, starting with the acid chloride of 3,3,3-trifluoropropionic acid (made using oxalyl chloride in dichloromethane with 1 drop of DMF) in step E and using dichlorotriphenyl phosphorane in acetonitrile with triethylamine in step F. LCMS (m/z) 345 M+1.

Example 8:**3-Cyclobutyl-6-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

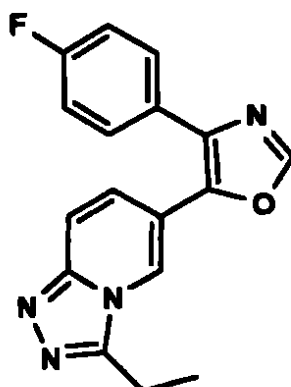
This compound was prepared in an analogous manner to Example 1, starting with
5 cyclobutanecarbonyl chloride in step E. LCMS (m/z) 317 M+1.

Example 9:**3-Cyclopropyl-6-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

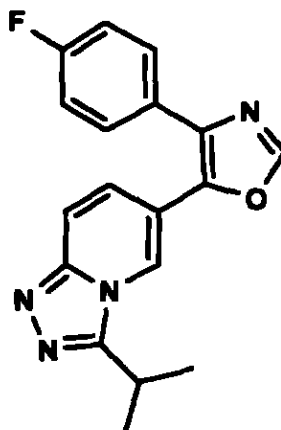
This compound was prepared in an analogous manner to Example 1, starting with
10 cyclopropanecarbonyl chloride in step E. LCMS (m/z) 303 M+1.

Example 10:**3-Ethyl-6-[4-phenyl-oxazol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

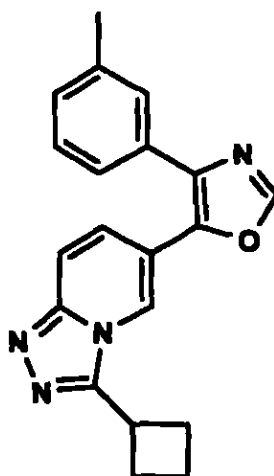
This compound was prepared in an analogous manner to Example 1, starting with
5 propionyl chloride in step E. LCMS (m/z) 291 $M+1$.

Example 11:**3-Ethyl-6-[4-(4-fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

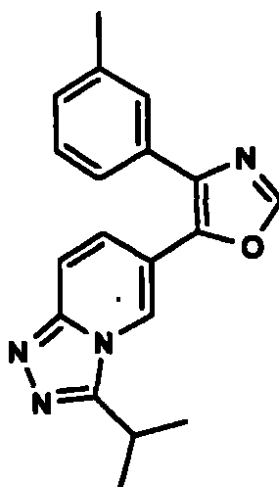
This compound was prepared in an analogous manner to Example 1, starting with 4-
10 fluorophenyl-tosylsulfonmethyilsocyanide in step C and propionyl chloride in step E. LCMS
(m/z) 309 $M+1$.

Example 12:**6-[4-(4-Fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine**

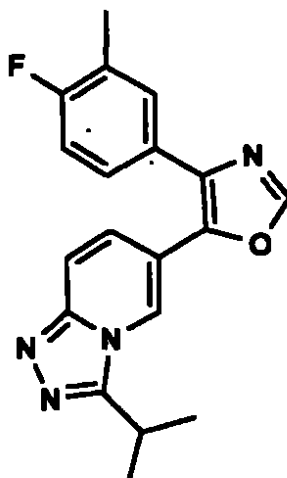
This compound was prepared in an analogous manner to Example 1, starting with 4-fluorophenyl-
5 tosylsulfonmethyilsocyanide in step C. LCMS (m/z) 323 M+1.

Example 13:**3-Cyclobutyl-6-(4-m-phenyl-oxazol-5-yl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine**

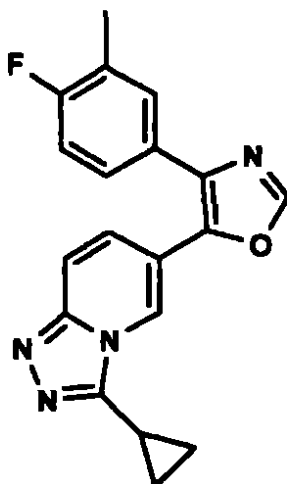
This compound was prepared in an analogous manner to Example 1, starting with 3-methylphenyl-
10 tosylsulfonmethyilsocyanide in step C and cyclobutanecarbonyl chloride in step E. LCMS (m/z) 331 M+1.

Example 14:**3-isopropyl-6-(4-m-tolyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

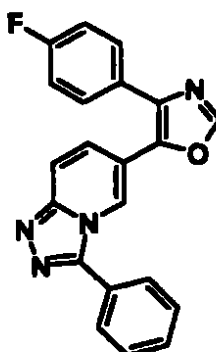
This compound was prepared in an analogous manner to Example 1, starting with 3-methylphenyl-tosylsulfonmethylisocyanide in step C. LCMS (m/z) 319 M+1.

Example 15:**6-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

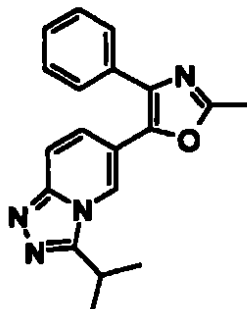
This compound was prepared in an analogous manner to Example 1, starting with 4-fluoro-3-methylphenyl-tosylsulfonmethylisocyanide (made from 4-fluoro-3-methylbenzaldehyde, prepared from 4-fluoro-3-methylphenylmagnesium bromide and DMF) in step C. LCMS (m/z) 337 M+1.

Example 16:**3-Cyclopropyl-6-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

This compound was prepared in an analogous manner to Example 1, starting with 4-fluoro-3-methylphenyl-*tert*-butylisocyanide in step C and cyclopropanecarbonyl chloride in step E. LCMS (*m/z*) 335 *M*+1.

Example 17:**6-[4-(4-Fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

10 This compound was prepared in an analogous manner to Example 1, starting with 4-fluorophenyl-*tert*-butylisocyanide in step C and benzoyl chloride in Step E. LCMS (*m/z*) 357 *M*+1.

Example 18:**3-Isopropyl-6-(2-methyl-4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine****A) 2-Chloro-5-(2-methyl-4-phenyl-oxazol-5-yl)-pyridine**

5 To a stirred, cold (0 °C) solution of 6-chloro-pyridine-3-carbaldehyde and 5 mg of zinc iodide in 3 mL of dichloromethane was added 0.40 mL trimethylsilyl cyanide under a nitrogen atmosphere via syringe. The ice bath was removed and the yellow solution/suspension was stirred at 22 °C for 1.5 hours. The mixture was diluted with dilute aqueous sodium bicarbonate and extracted with dichloromethane (2x). The extracts were washed with water, dried (magnesium sulfate), filtered, and the filtrate was concentrated to a yellow oil. This oil was diluted with 1 mL of dry diethyl ether (Et₂O) and added slowly via syringe to a stirred mixture of 1.1 mL of phenylmagnesium bromide (3 M in Et₂O) and 1 mL of Et₂O at 0 °C. The resulting paste was heated at reflux after the addition of 2 mL more of Et₂O. After 1.75 hours the mixture was cooled to 22 °C and diluted with 6 mL of 2 N hydrochloric acid, 2 mL of Et₂O, and 15 mL of ethyl acetate. The mixture was stirred for 1 hour then extracted with ethyl acetate (3x). The ethyl acetate extracts were washed with water, brine, dried (magnesium sulfate), filtered, and the filtrate was concentrated to a yellow oil. This material was purified by flash chromatography (eluting with 35:65 ethyl acetate/hexanes) to give the benzoin 2-(6-chloro-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethanone. This material was then concentrated twice from 1 mL of pyridine and 0.75 mL of acetic anhydride. The resulting acetate was heated at reflux in 15 mL of acetic acid and 1.6 g of ammonium acetate. The mixture was cooled to 22 °C and concentrated to a yellow oil, which was diluted with aqueous sodium bicarbonate, and extracted with ethyl acetate (2x). The combined extracts were washed with brine, dried (magnesium sulfate), filtered, and the filtrate was concentrated to an orange oil which was purified by flash chromatography (eluting with 1:3 ethyl acetate/hexanes) to give 273 mg of 2-chloro-5-(2-methyl-4-phenyl-oxazol-5-yl)-pyridine as a light yellow solid.

B) 5-(2-Methyl-4-phenyl-oxazol-5-yl)-pyridin-2-yl-hydrazine

A mixture of 120 mg of 2-chloro-5-(2-methyl-4-phenyl-oxazol-5-yl)-pyridine in 1 mL of hydrazine (98%) was heated at 70 °C for 45 min before adding 0.5 mL of dichloromethane to get better mixing of the hydrazine and the chloro-pyridine. When the dichloromethane had evaporated 0.5 mL of ethanol was added and the mixture was heated for 11 hours. The layers

were separated. The ethanol layer was diluted with ethyl acetate and washed with aqueous sodium carbonate (2x), dried (magnesium sulfate), filtered, and the filtrate was evaporated to give 110 mg of crude 5-(2-Methyl-4-phenyl-oxazol-5-yl)-pyridin-2-yl-hydrazine as an orange solid. This material was used without purification in the next step.

5 C) isobutyric acid N'-[5-(2-methyl-4-phenyl-oxazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-hydrazide

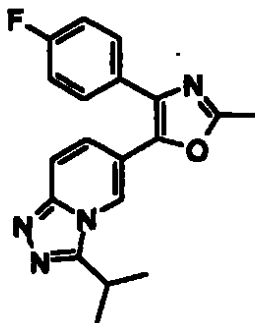
To a stirred, cold (0 °C) solution of 5-(2-Methyl-4-phenyl-oxazol-5-yl)-pyridin-2-yl-hydrazine in 0.5 mL of dichloromethane and 0.3 mL of DMF and 0.325 mL of N,N-diisopropylethylamine was added 0.02 mL of isobutyryl chloride. After 5 minutes an additional
10 0.005 mL of isobutyryl chloride was added and the reaction was quenched a minute later with water. The mixture was extracted with dichloromethane (3x), washed with water (2x), brine (1x), dried (sodium sulfate), filtered, and the filtrate was concentrated to a dark orange oil. This oil was purified by flash chromatography (eluting with 5:1 ethyl acetate/hexanes) to give
15 23 mg of isobutyric acid N'-[5-(2-methyl-4-phenyl-oxazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-hydrazide as an orange solid.

 D) 3-isopropyl-6-(2-methyl-4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

A mixture of 23 mg of isobutyric acid N'-[5-(2-methyl-4-phenyl-oxazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-hydrazide in 0.68 mL of phosphorous oxychloride was heated at 60 °C for 16 hours. The
20 mixture was cooled to 22 °C and carefully added to 25 mL of water. The aqueous mixture was made basic with 3 N sodium hydroxide and extracted with ethyl acetate (3x). The combined extracts were washed with brine, dried (sodium sulfate), filtered, and the filtrate was concentrated to a dark yellow oil. This oil was purified by flash chromatography (eluting with 97:3 ethyl acetate/methanol) to give 14 mg of 3-isopropyl-6-(2-methyl-4-phenyl-oxazol-5-yl)-
25 [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine as a light yellow solid. LCMS (m/z) 319 M+1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1 H), 7.85 (d, 1 H, J = 9.8 Hz), 7.60-7.62 (m, 2 H), 7.42-7.49 (m, 4 H), 3.32-3.34 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 1.51 (d, 6 H, J = 6.7 Hz).

Example 18:

6-[4-(4-Fluoro-phenyl)-2-methyl-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine



This compound was prepared in an analogous manner to Example 18, starting with 4-fluorophenylmagnesium bromide in step A. LCMS (m/z) 337 M+1.

The compounds of Examples 20-33 can be prepared according to the method of Examples 1-19.

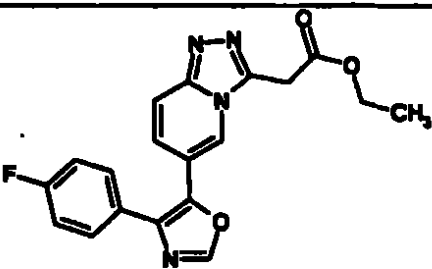
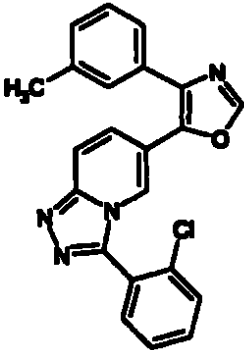
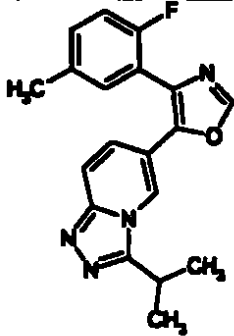
TABLE 1			
EXAMPLE #	MOLSTRUCTURE	IUPAC NAME	DATA LCMS M/Z
20		(6-[4-(4-Fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-acetic acid ethyl ester	367
21		3-(2-Chloro-phenyl)-6-(4-m-ityl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine	387
22		6-[4-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine	337

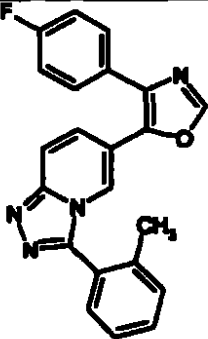
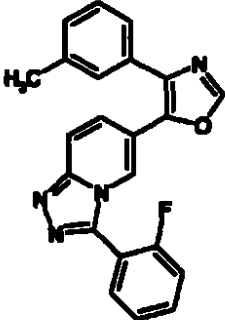
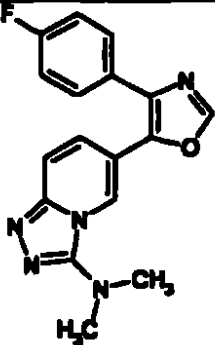
TABLE 1			
EXAMPLE #	MOLSTRUCTURE	IUPAC NAME	DATA LCMS M/Z
23		6-[4-(4-Fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-o-tolyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine	371
24		3-(2-Fluoro-phenyl)-6-(4-m-tolyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine	371
25		(6-[4-(4-Fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-dimethyl-amine	324

TABLE 1

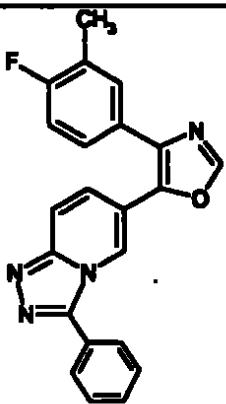
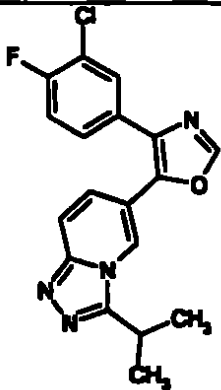
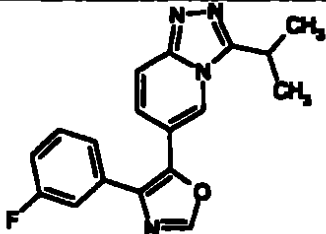
EXAMPLE #	MOLSTRUCTURE	IUPAC NAME	DATA LCMS M/Z
26		6-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine	371
27		6-[4-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine	357
28		6-[4-(3-Fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine	323

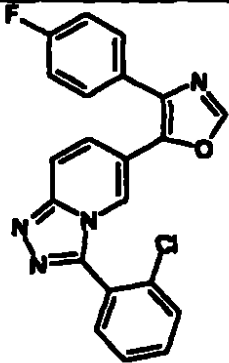
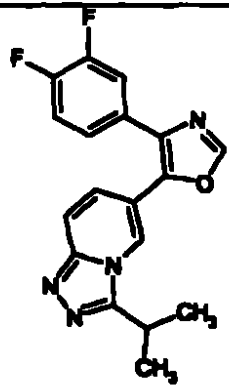
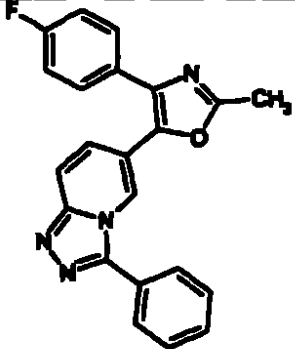
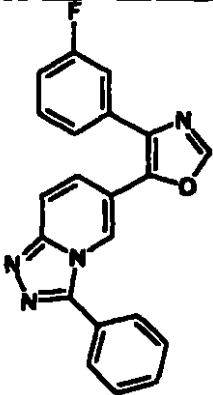
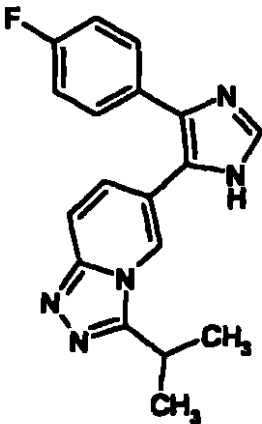
TABLE 1			
EXAMPLE #	MOLSTRUCTURE	IUPAC NAME	DATA LCMS M/Z
29		3-(2-Chloro-phenyl)-6-[4-(4-fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine	391
30		6-[4-(3,4-Difluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine	341
31		6-[4-(4-Fluoro-phenyl)-2-methyl-oxazol-5-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine	371

TABLE 1			
EXAMPLE #	MOLSTRUCTURE	IUPAC NAME	DATA LCMS M/Z
32		6-[4-(3-Fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine	357

Example 33:

6-[5-(4-Fluoro-phenyl)-3H-imidazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine



5

A) 3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-6-carbaldehyde

10 A mixture of 22.1 g 5-bromo-2-fluoropyridine and 10 mL of 55% aqueous hydrazine in 165 mL of pyridine was heated at reflux for 7 hours. The mixture was cooled to 22°C concentrated to near dryness. The resulting light yellow solids were suspended in aqueous sodium hydroxide and toluene, stirred, and the solids were collected by vacuum filtration to give 22 g of 5-bromo-pyridin-2-yl-hydrazine as a faint yellow solid.

To a stirred cold (0°C) solution of 5.5 g of 5-bromo-pyridin-2-yl-hydrazine in 40 mL of dichloromethane, 30 mL of N,N-dimethylformamide, and 26 mL of N,N-diisopropylethylamine

was added 3.1 ml of isobutyryl chloride dropwise. The mixture was stirred at 0°C for 1 hour and a precipitate formed. The mixture was diluted with water and the solids were collected by filtration to give 5.9 g of isobutyric acid N'-(5-bromo-pyridin-2-yl)-hydrazide as a light yellow solid.

5 A mixture of 3 g of isobutyric acid N'-(5-bromo-pyridin-2-yl)-hydrazide in 25 mL of phosphorous oxychloride was heated at 80°C for 18 hours. The mixture was cooled with an ice bath and added slowly to a beaker of dilute sodium hydroxide. The mixture was extracted with ethyl acetate (3x); the extracts were washed with brine, dried (sodium sulfate), filtered, and the filtrate was concentrated to give 3.4 g of a dark oil. This oil was purified by flash
10 chromatography (eluting with 8:1 ethyl acetate hexanes) to give 2.0 g of 6-bromo-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine as a dark oil.

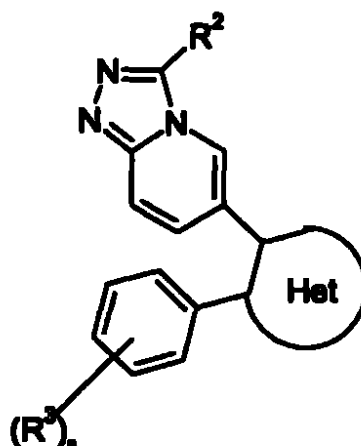
To a stirred, cold (0°C), dark brown solution of 0.48 g of 6-bromo-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine in 5 mL of tetrahydrofuran was added slowly 1.3 mL of 2 M isopropylmagnesium chloride in tetrahydrofuran. After 30 minutes N,N-dimethylformamide
15 was added; the ice bath was removed, and the mixture was heated to 50°C for 150 minutes. The mixture was cooled to 22°C, diluted with 1 M hydrochloric acid, and stirred for 10 minutes. The mixture was made basic with saturated aqueous sodium carbonate, and extracted with ethyl acetate (3x). The combined extracts were washed with brine (2x), dried (sodium sulfate), filtered, and the filtrate was concentrated to give a light yellow solid which
20 was crystallized (ethyl acetate, hexanes, and methanol) to give 0.19 g of 3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-6-carbaldehyde as a faint yellow solid.

B) 6-[5-(4-Fluoro-phenyl)-3H-imidazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

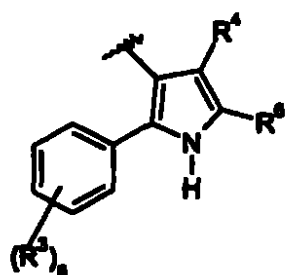
A solution of 0.2 g of 3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-6-carbaldehyde in 50
25 mL of tetrahydrofuran and 0.1 g of concentrated ammonium hydroxide was stirred at 22°C for 18 hours. To the intermediate imine thus formed was added 0.09 g of piperazine and 0.3 g of 4-fluorophenyl-tylsulfonmethyilsocyanide. The resulting mixture was stirred at 22°C for 24 hours before the mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. The extracts were washed with water, brine, dried (sodium sulfate), filtered, and the filtrate was
30 concentrated. The residue was purified by flash chromatography (eluting with 85:15 ethyl acetate/methanol) to give 6-[5-(4-Fluoro-phenyl)-3H-imidazol-4-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine which crystallized on standing to a white solid. LCMS m/z 322 (M+1). For related work see Sisko, J.; Kassick, A. J.; Mellinger, M.; Flan, J. J.; Allen, A.; Olsen, M. A. J. Org. Chem. 2000, 65, 1516-1524.

CLAIMS

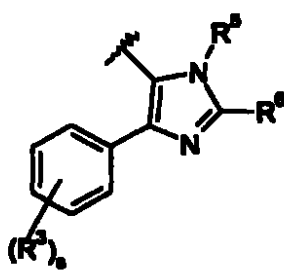
1. A compound of the formula



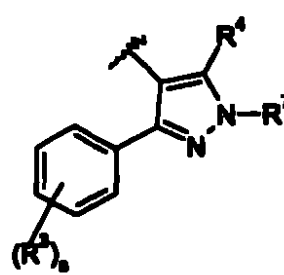
- wherein Het is an optionally substituted 5-membered heteroaryl which taken together
5 with $(R^3)_n$ -phenyl is selected from the group consisting of



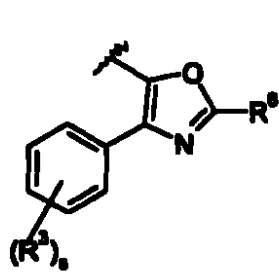
(a)



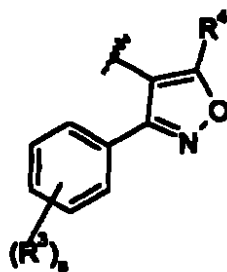
(b)



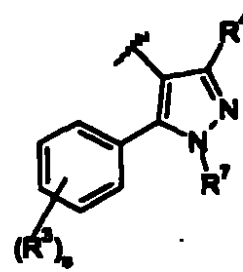
(c)



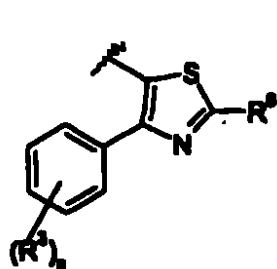
(d)



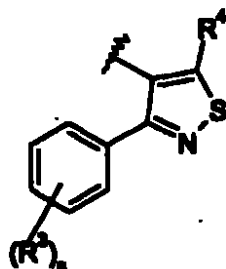
(e)



(f)



(g)



(h)

each R^1 is independently selected from hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic and (C_3-C_{10}) cycloalkyl; wherein each of the aforesaid R^1 (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic and (C_3-C_{10}) cycloalkyl substituents may optionally be substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, perhalo (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_3-C_{10}) cycloalkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, perhalo (C_1-C_6) alkoxy, phenoxy, (C_1-C_{10}) heteroaryl-O-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-O-, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-O-, (C_1-C_6) alkyl-S-, (C_1-C_6) alkyl-SO₂-, (C_1-C_6) alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, $(C_1-C_6)alkyl$ -SO₂-NH-, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=O)-NH-, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=O)-H, $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-H, $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-, -CN, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-,

(C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)- (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₈)alkyl-N]-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O- and phenyl-(C=O)-O-; wherein two R¹ (C₁-C₈)alkyl groups may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a five to six membered heterocyclic or heteroaryl ring;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, -CN, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic and (R¹)₂N-; wherein each of the aforesaid (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl and (C₁-C₁₀)heterocyclic substituents may optionally be independently substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, phenyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, formyl, -CN, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₈)alkyl-N]-(C=O)-, -NO₂, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl-N]-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl-N]-, H₂N-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-HN-(C=O)-NH-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-HN-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl-N]-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl-N]-, phenyl-HN-(C=O)-NH-, (phenyl)₂N-(C=O)-NH-, phenyl-HN-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl-N]-, (phenyl)₂N-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl-N]-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl-N]-, phenyl-O-(C=O)-NH-, phenyl-O-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl-N]-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂NH-, phenyl-SO₂NH-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, phenyl-SO₂-, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, phenoxy, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, phenyl-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-O-, (C₁-C₈)alkyl-HN-(C=O)-O-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-O-, phenyl-HN-(C=O)-O-, (phenyl)₂N-(C=O)-O-; wherein when said R² phenyl contains two adjacent substituents, such substituents may optionally be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a five to six membered carbocyclic or heterocyclic ring; wherein each of said moieties containing a phenyl alternative may optionally be substituted by one or two radicals independently selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl, halo, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkyl and perhalo(C₁-C₈)alkoxy;

each R³ is independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, phenoxy, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-,

- (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂-amino, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-, -CN, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂-N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)- and (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-; wherein two adjacent R³ substituents may be optionally taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a five to six membered carbocyclic or heterocyclic ring;
- a is an integer from zero to five;
- R⁴ and R⁵ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo or R⁶-B-(CH₂)_n;
- n is an integer from zero to six;
- each B is independently a bond, -(CHR¹⁶)-, -O-, -S-, -(SO₂)-, -(C=O)-, -O-(C=O)-, -(C=O)-O-, -(C=O)-NR¹⁰-, -(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-SO₂-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-, -SO₂-(NR¹⁰)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)-, -(O)-(C=O)-(NR¹⁰)- or -(R¹⁰-N)-(C=O)-O-;
- R⁶ and R⁷ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, R¹⁴-(CR¹⁵H)_n-, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-, phenyl-(SO₂)-, H₂N-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(SO₂)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂-N-(SO₂)-, phenyl-NH-(SO₂)-, (phenyl)₂-N-(SO₂)-, R¹⁸-(C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂-N-(C=O)-, (phenyl)₂-N-(C=O)-, phenyl-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-(C=O)-, and (C₃-C₁₀)cycloalkyl-[[(C₁-C₆)alkyl]-N]-(C=O)-; wherein each of the aforesaid phenyl, heterocyclic, heteroaryl or cycloalkyl R⁶ and R⁷ substituents may optionally be independently substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, R¹⁰-(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, perhalo(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, phenyl, benzyl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, formyl, -CN, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-,

phenyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂-N-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₈)alkyl-N]-(C=O)-, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-, phenoxy, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-O-, phenyl-(C=O)-O-,
 5 (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-O-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-O-, -NO₂, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, formamidyl, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-NH-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl-N]-, phenyl-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl-N]-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂NH-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-SO₂NH-, phenyl-SO₂NH-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-SO₂NH- and
 10 (C₁-C₁₀)heteroaryl-SO₂NH-; wherein each of said phenyl and heteroaryl moieties may optionally be substituted by one or two radicals independently selected from halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, perfluoro(C₁-C₈)alkyl and perfluoro(C₁-C₈)alkoxy;

p is an integer from one to six;

R⁸ is selected from the group consisting of hydrogen, -CF₃, -CN, R¹³-(R¹²CH)_m-,
 15 phenyl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₁-C₁₀)heteroaryl, and (C₂-C₁₀)cycloalkyl; wherein each of the aforesaid R⁸ phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic and (C₂-C₁₀)cycloalkyl substituents may optionally be substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₂-C₁₀)cycloalkyl,
 20 hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, phenoxy, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-, (C₁-C₈)alkyl-S-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, (C₁-C₈)alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, (C₁-C₈)alkyl-SO₂NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl-N]-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl-N]-, -CN, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-,
 25 (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂-N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₈)alkyl-N]-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O- and phenyl-(C=O)-O-; wherein two
 30 adjacent R⁸ substituents of said phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic and (C₂-C₁₀)cycloalkyl may optionally be taken together with the carbon or heteroatom to which they are attached to form a five or six membered carbocyclic or heterocyclic ring;

m is an integer from one to six;

R¹⁰ is hydrogen, (C₁-C₈)alkyl-SO₂- or (C₁-C₈)alkyl;

35 R¹¹ is hydrogen or (C₁-C₈)alkyl;

each R^{12} is independently selected from the group consisting of hydrogen, amino, (C_1-C_6) alkoxy and (C_1-C_6) alkyl;

R^{13} is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, phenyl, (C_1-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_2-C_{10}) cycloalkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, perhalo (C_1-C_6) alkoxy, phenoxy, (C_1-C_{10}) heteroaryl-O-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-O-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-O-, (C_1-C_6) alkyl-S-, (C_1-C_6) alkyl-SO₂-, (C_1-C_6) alkyl-NH-SO₂-, -NO₂, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, $(C_1-C_6)alkyl$ -SO₂-NH-, phenyl-SO₂-NH-, $(C_1-C_6)alkyl$ -SO₂- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-, phenyl-SO₂- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=)-NH-, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=O)- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-, -CN, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl$ -O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl$ -NH-(C=O)-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-NH-(C=O)-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-NH-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=O)-O- and phenyl-(C=O)-O-;

R^{14} is selected from the group consisting of hydrogen, halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, perhalo (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_{10}) cycloalkyl, phenyl, (C_1-C_{10}) heterocyclic, (C_1-C_{10}) heteroaryl, phenyl-(S=O)-, $(C_1-C_6)alkyl$ -SO₂-, phenyl-SO₂-, H₂N-SO₂-, $(C_1-C_6)alkyl$ -NH-SO₂-, phenyl-NH-SO₂-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ N-SO₂-, (phenyl)₂N-SO₂-, formyl, -CN, $(C_1-C_6)alkyl$ -(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, R^{18} -(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, R^{18} -(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-NH-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-NH-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-NH-(C=O)-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -N-(C=O)-, phenyl- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heteroaryl- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-(C=O)-, (C_1-C_{10}) heterocyclic- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-(C=O)-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-(C=O)-, hydroxy, R^{18} -(C_1-C_6)alkoxy, perhalo (C_1-C_6) alkoxy, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-O-, phenoxy, (C_1-C_{10}) heterocyclic-O-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-O-, R^{18} -(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-O-, phenyl-(C=O)-O-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-O-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-O-, -NO₂, amino, R^{18} -(C_1-C_6)alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ -amino, formamidyl, R^{18} -(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-NH-, (C_1-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-NH-, R^{18} -(C_1-C_6)alkyl-(C=O)- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-, phenyl-(C=O)- $[(C_1-C_6)alkyl]$ -N-, R^{18} -(C_1-C_6)alkyl-SO₂-NH-, (C_2-C_{10}) cycloalkyl-SO₂-NH-, phenyl-SO₂-NH-, (C_1-C_{10}) heterocyclic-SO₂-NH- and (C_1-C_{10}) heteroaryl-SO₂-NH-; wherein each of the aforesaid phenyl, heterocyclic, heteroaryl or cycloalkyl R^{14} substituents may optionally be independently

substituted by one to four moieties independently selected from the group consisting of halo, R^{16} -(C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, phenyl, benzyl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, formyl, -CN, R^{16} -(C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, R^{16} -(C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, $[(C_1-C_8)alkyl]_2-N-(C=O)-$, phenyl- $[(C_1-C_8)alkyl-N]-(C=O)-$, hydroxy, R^{16} -(C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-, phenoxy, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-, R^{16} -(C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-O-, phenyl-(C=O)-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-O-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-O-, -NO₂, amino, R^{16} -(C₁-C₈)alkylamino, $[(C_1-C_8)alkyl]_2-amino$, formamidy, R^{16} -(C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-NH-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-NH-, R^{16} -(C₁-C₈)alkyl-(C=O)- $[(C_1-C_8)alkyl-N]$ -, phenyl-(C=O)- $[(C_1-C_8)alkyl-N]$ -, R^{16} -(C₁-C₈)alkyl-SO₂NH-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-SO₂NH-, phenyl-SO₂NH-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-SO₂NH- and (C₁-C₁₀)heteroaryl-SO₂NH-; wherein each of said phenyl and heteroaryl moieties may optionally be substituted by one or two radicals independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, perfluoro(C₁-C₈)alkyl and perfluoro(C₁-C₈)alkoxy;

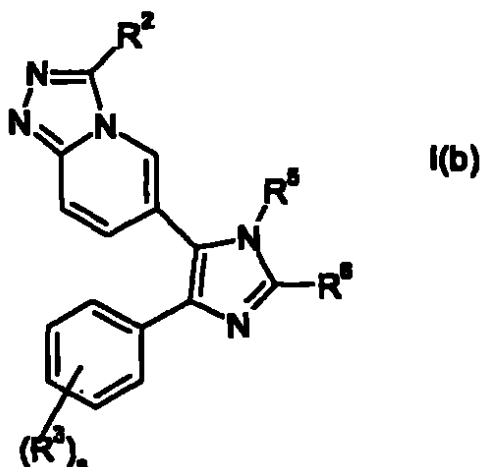
each R^{16} is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, $[(C_1-C_8)alkyl]_2-N-(C=O)-$, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, amino, (C₁-C₈)alkylamino, $[(C_1-C_8)alkyl]_2-amino$, formamidy and (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-;

each R^{16} is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, perhalo(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, $[(C_1-C_8)alkyl]_2-N-(C=O)-$, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, -NO₂, amino, (C₁-C₈)alkylamino, $[(C_1-C_8)alkyl]_2-amino$, formamidy and (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-; wherein said (C₁-C₁₀)heterocyclic may optionally be substituted by one to three substituents independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, benzyl, amino, (C₁-C₈)alkylamino and $[(C_1-C_8)alkyl]_2-amino$;

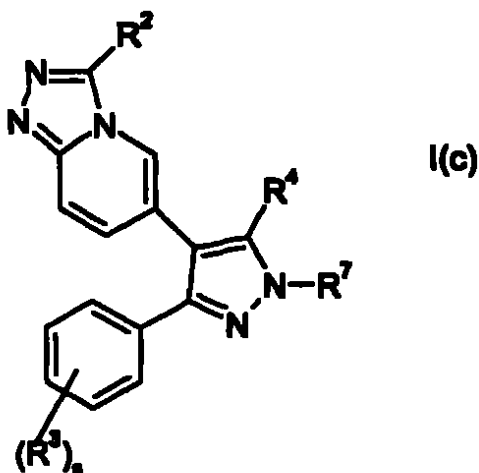
or R^4 and R^5 or R^4 and R^7 or R^5 and R^8 may be taken together with the atoms to which they are attached to form an optionally substituted five to ten membered saturated, unsaturated or aromatic ring optionally containing two to three heteroatoms independently

- selected from NH, N, O, S, SO or SO₂; wherein said ring may be optionally substituted by one to three substituents independently selected from the group consisting of oxo, halo, (C₁-C₆)alkyl, phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, phenoxy, (C₁-C₁₀)heteroaryl-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-,
- 5 (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, phenyl-S-, phenyl-(S=O)-, phenyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-NH-SO₂-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-, phenyl-NH-SO₂-, (phenyl)₂N-SO₂-, phenyl-[N(C₁-C₆)alkyl]-SO₂-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-O-(C=O)-,
- 10 (C₂-C₁₀)cycloalkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₆)alkyl]-N-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-[(C₁-C₆)alkyl]-N-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-[(C₁-C₆)alkyl]-N-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-[(C₁-C₆)alkyl]-N-(C=O)-, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino,
- 15 (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, phenyl-SO₂-NH-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, phenyl-SO₂-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, formamidy, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-NH-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-,
- 20 (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, H₂N-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-HN-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-HN-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-NH-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, phenyl-HN-(C=O)-NH-, phenyl-HN-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, (phenyl)₂N-(C=O)-NH-, (phenyl)₂N-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-HN-(C=O)-NH-,
- 25 (C₁-C₁₀)heteroaryl-HN-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, [(C₁-C₁₀)heteroaryl]₂N-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, [(C₁-C₁₀)heteroaryl]₂N-(C=O)-NH-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-HN-(C=O)-NH-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-HN-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, [(C₁-C₁₀)heterocyclic]₂N-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, [(C₁-C₁₀)heterocyclic]₂N-(C=O)-NH-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-HN-(C=O)-NH-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-HN-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-,
- 30 [(C₂-C₁₀)cycloalkyl]₂N-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl]-N-, [(C₂-C₁₀)cycloalkyl]₂N-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, phenyl-(C=O)-O-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-O-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-O-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-O-, phenyl-NH-(C=O)-O-, (C₁-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-O-, (C₁-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-O- and (C₂-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-O-;
- 35 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

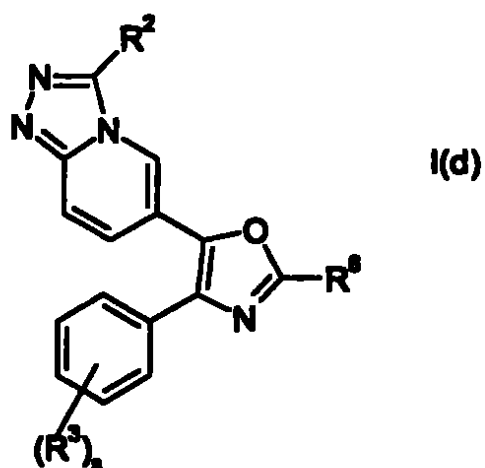
2. A compound according to claim 1 wherein R^2 is optionally substituted (C₁-C₈)alkyl, phenyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl or (C₁-C₁₀)heterocyclic.
3. A compound according to claims 1 wherein R^2 is (C₁-C₈)alkyl, optionally substituted with one to four groups independently selected from halo, hydroxy, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₁-C₈)alkoxy, perhalo(C₁-C₈)alkyl, perhalo(C₁-C₈)alkoxy, -CN, -NO₂, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂-amino, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-CO₂-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl-N]-, (C₁-C₈)alkyl-[(C₁-C₈)alkyl-N]-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂NH-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, optionally substituted phenyl-(C=O)-, optionally substituted phenyl-(C=O)-O-, optionally substituted phenoxy, optionally substituted phenyl-NH-(C=O)-, optionally substituted phenyl-[(C₁-C₈)alkyl-N]-(C=O)-, optionally substituted phenyl-(C=O)-NH- and optionally substituted phenyl-(C=O)-[(C₁-C₈)alkyl-N]-.
4. A compound according to claim 1, wherein the compound has the formula



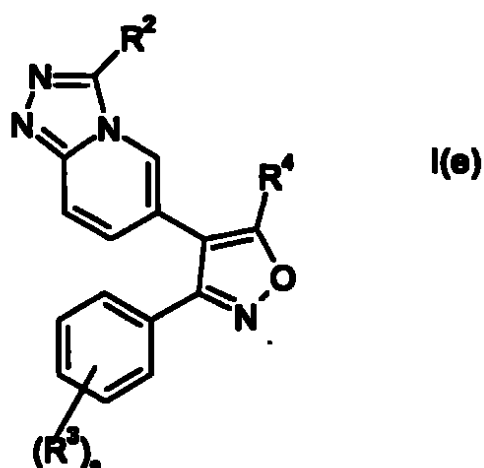
5. A compound according to claim 1, wherein the compound has the formula



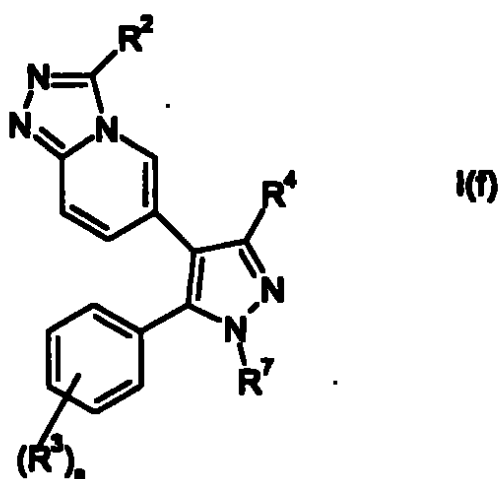
6. A compound according to claim 1, wherein the compound has the formula



7. A compound according to claim 1, wherein the compound has the formula



8. A compound according to claim 1, wherein the compound has the formula



5

9. A compound according to claim 1, wherein R⁴ is hydrogen.

71
69

10. A compound according to claim 1, wherein R⁷ is selected from the group consisting of hydrogen and optionally substituted phenyl, (C₁-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₁₀)heterocyclic and (C₃-C₁₀)cycloalkyl.

11. A compound according to claim 1, wherein R⁸ is hydrogen.

5 12. A compound according to claim 1, wherein s is an integer from zero to two and each R³ is independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, perhalo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, perhalo(C₁-C₆)alkoxy and -CN.

13. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from the group consisting of:

- 10 3-Isopropyl-6-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
3-Ethyl-6-(4-m-tolyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
3-Cyclopropyl-6-[4-(4-fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
3-Cyclobutyl-6-[4-(4-fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
3-Cyclobutyl-6-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
15 3-Cyclopropyl-6-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
3-Ethyl-6-(4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
3-Ethyl-6-[4-(4-fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
6-[4-(4-Fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
3-Cyclobutyl-6-(4-m-tolyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
20 3-Isopropyl-6-(4-m-tolyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
6-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
3-Cyclopropyl-6-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
6-[4-(4-Fluoro-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine;
25 3-Isopropyl-6-(2-methyl-4-phenyl-oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine; and
6-[4-(4-Fluoro-phenyl)-2-methyl-oxazol-5-yl]-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine.

14. A method of treating an ERK/MAP kinase mediated disease in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound according to any of the previous claims.

30 15. A pharmaceutical composition for the treatment of a condition which can be treated by the inhibition of ERK/MAP kinase in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of claim 1 effective in such treatment and a pharmaceutically acceptable carrier.

73
70NUEVOS COMPUESTOS ANTIINFLAMATORIOS DE TRIAZOLOPIRIDINAS

La presente invención se refiere a nuevas triazolopiridinas, a intermedios para su preparación, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su uso medicinal. Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de las MAP quinasas, preferiblemente de la P38 quinasa. Son útiles en el tratamiento de inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, cáncer, reperfusión o isquemia en apoplejía o ataque cardíaco, enfermedades autoinmunes y otras dolencias.

La transducción de señal intracelular es el medio por el cual las células responden a estímulos extracelulares. Independientemente de la naturaleza del receptor de la superficie celular (por ejemplo, proteína tirosina quinasa o acoplado a proteínas G con siete dominios transmembrana), las proteínas quinasas y las fosfatasa, junto con las fosfolipasas, son la maquinaria esencial por la que se transmite hacia delante la señal en la célula [Marshall, J.C. Cell, 80, 179-278 (1995)]. Las proteínas quinasas pueden clasificarse en cinco clases, siendo las dos clases mayoritarias tirosina quinasas y serina/treonina quinasas, dependiendo de si la enzima fosforila su(s) sustrato(s) en residuos específicos de tirosina(s) o serina/treonina(s) [Hunter, T. "Methods in Enzymology (Protein Kinase Classification)", pág. 3, Hunter, T.; Sefton, B.M.; eds.

vol. 200; Academic Press; San Diego, 1991].

Para la mayoría de las respuestas biológicas están implicadas múltiples quinasas intracelulares, y una quinasa individual puede estar implicada en más de una ruta de señalización. Estas quinasas son a menudo citosólicas y pueden translocarse al núcleo o a los ribosomas, donde pueden afectar a sucesos transcripcionales y de traducción, respectivamente. La implicación de las quinasas en el control transcripcional se comprende actualmente mucho mejor que su efecto sobre la traducción, como ilustran los estudios sobre la transducción de señal inducida por factores del crecimiento que implica a la MAP/ERK quinasa [Marshall, C.J., Cell, 80, 179 (1995); Herskowitz, I. Cell, 80, 187 (1995); Hunter, T. Cell, 80, 225 (1995); Seger, R. y Krebs, E.G. FASEB J., 726-735 (1995)].

Aunque muchas rutas de señalización son parte de la homeostasis de las células normales, numerosas citoquinas (por ejemplo, IL-1 y TNF) y ciertos otros mediadores de la inflamación (por ejemplo, COX-2 e iNOS) se producen sólo como respuesta a señales de estrés, tales como lipopolisacáridos bacterianos (LPS). Las primeras evidencias que sugirieron que la ruta de transducción de la señal que lleva a la biosíntesis de citoquinas inducida por LPS implicaba proteína quinasas procedieron de los estudios de Weinstein [Weinstein, et al., J. Immunol., 151,

3829 (1993)], pero no se identificaron las proteína
quinasas específicas implicadas. Trabajando con una
perspectiva similar, Han [Han, et al., Science 265, 808
(1994)] identificó la P38 murina como una quinasa que se
5 fosforila en tirosina en respuesta a los LPS. El
descubrimiento por Lee [Lee, et al., Nature, 372, 739
(1994)] de la P38 quinasa (CSBP 1 y 2) como la diana
molecular para una nueva clase de agentes antiinflamatorios
proporcionó evidencias adicionales de la implicación de la
10 P38 quinasa en la ruta de transducción de la señal
estimulada por LPS que lleva a la iniciación de la
biosíntesis de citoquinas proinflamatorias. Así, los
compuestos que inhiben la P38 inhibirán la síntesis de IL-1
y TNF en monocitos humanos. Se han reseñado dichos
15 resultados por [Lee et al., Int. J. Immunopharmac., 10(7),
835(1988)] y [Lee et al., Annals N.Y. Acad. Sci., 696,
149(1993)].

.

.

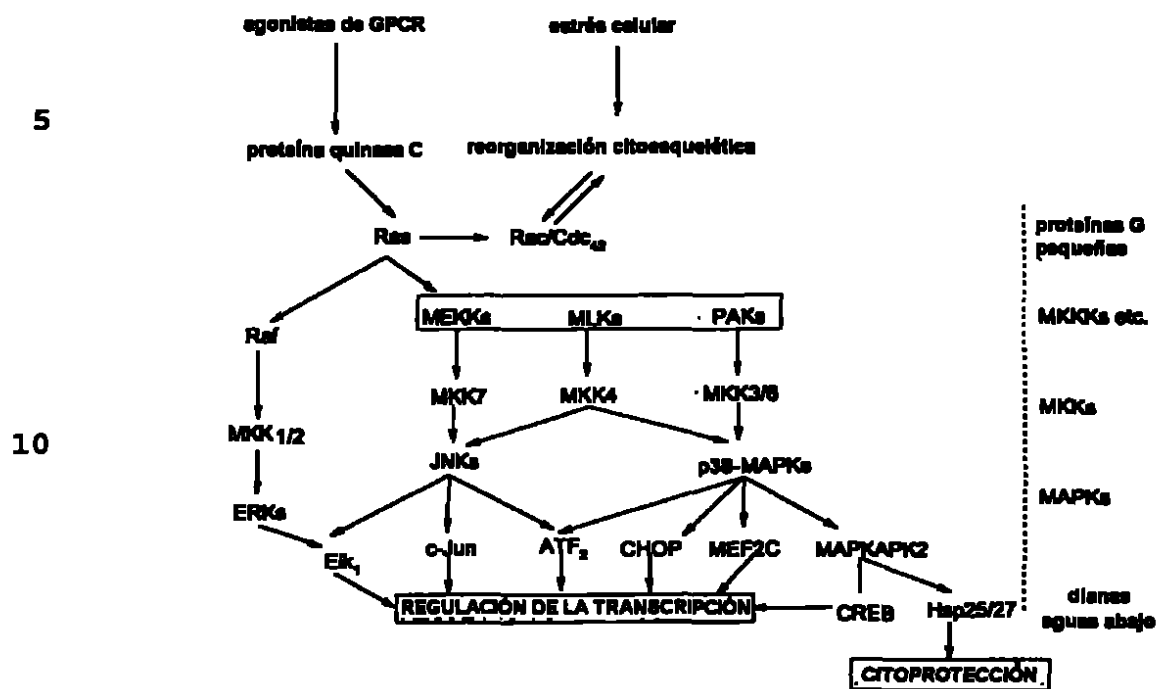
.

.

..

.

.

FIGURA 1**Familia de la MAP quinasa: características generales**

15

Actualmente se acepta que la CSBP/P38 es una de las diversas quinasas implicadas en una ruta de transducción de señal en respuesta al estrés, que es paralela e independiente en su mayor parte de la cascada análoga de quinasas de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP) (figura 1). Las señales de estrés, que incluyen los LPS, citoquinas proinflamatorias, oxidantes, luz UV y estrés osmótico, activan las quinasas aguas arriba de la CSBP/P38, que a su vez fosforila la CSBP/P38 en la treonina 180 y la tirosina 182, lo cual da como resultado la

activación de CSBP/P38. La MAPKAP quinasa-2 y MAPKAP quinasa-3 quinasa se han identificado como sustratos aguas abajo de la CSBP/P38, que a su vez fosforila la proteína de choque térmico Hsp27. Es conocido que la MAPKAP-2 es esencial para la biosíntesis de TNF α inducida por LPS [Kotlyarov et al., Nature Cell Biol., 1, 94, (1999), véase también Cohen, P. Trends Cell Biol., 353-361 (1997)].

Además de inhibir a IL-1 y TNF, los inhibidores de la CSBP/P38 quinasa reducen también la síntesis de una amplia variedad de proteínas proinflamatorias, incluyendo IL-6, IL-8, GM-CSF y COX-2. Se ha mostrado también que los inhibidores de la CSBP/P38 quinasa suprimen la expresión de VCAM-1 inducida por TNF en células endoteliales, la fosforilación inducida por TNF y la activación de la PLA2 citosólica y la síntesis estimulada por IL-1 de colagenasa y estromelisina. Estos y otros datos adicionales demuestran que la CSBP/P38 está implicada no sólo en la síntesis de citoquinas, sino también en la señalización de las citoquinas [revisión de la CSBP/P38 quinasa en Cohen, P. Trends Cell Biol., 353-361 (1997)].

La interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) son sustancias biológicas producidas por una serie de células, tales como monocitos o macrófagos. Se ha demostrado que la IL-1 media una serie de actividades biológicas que se creen importantes en la inmunorregulación

y en otros estados fisiológicos, tales como la inflamación [Véase, por ejemplo, Dinarello et al., Rev. Infect. Disease, 6, 51 (1984)]. La multitud de actividades biológicas conocidas de la IL-1 incluye la activación de la células auxiliares T, la inducción de fiebre, la estimulación de la producción de prostaglandina o colagenasa, el quimiotactismo de neutrófilos, la inducción de proteínas de fase aguda y la supresión de los niveles de hierro en plasma.

Existen muchos estados patológicos en los que una producción excesiva o no regulada de IL-1 está implicada en la potenciación y/o causa de la enfermedad. Éstos incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, endotoxemia y/o síndrome del choque tóxico, otros estados patológicos inflamatorios agudos o crónicos, tales como la reacción inflamatoria inducida por endotoxinas o enfermedad inflamatoria del intestino, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, gota, artritis traumática, artritis de rubeola y sinovitis aguda. Evidencias recientes ligan la actividad IL-1 también a la diabetes y a las células β pancreáticas, Dinarello, J. Clinical Immunology, 5(5), 287-297 (1985).

La producción excesiva o no regulada de TNF se ha implicado en la mediación o potenciación de una serie de

enfermedades, que incluyen la artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas; sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis Gram negativa, síndrome del choque tóxico, síndrome de la dificultad respiratoria del adulto, malaria cerebral, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, daño por reperfusión, reacción del hospedador frente a injertos, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, tal como gripe, caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria a síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), SIDA ARC (complejo relacionado con el SIDA), formación de queloides, formación de tejido cicatricial, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o pirosis.

La interleuquina 8 (IL-8) es un factor quimiotáctico producido por varios tipos celulares, que incluyen las células mononucleares, fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos. Su producción por las células endoteliales está inducida por IL-1, TNF o lipopolisacáridos (LPS). La IL-8 estimula una serie de funciones *in vitro*. Se ha mostrado que tiene propiedades quimiotácticas para neutrófilos, linfocitos T y basófilos. Además, induce la liberación de histamina de basófilos de individuos :tanto normales como atópicos, así como la

liberación de enzima lisosómica y los estornudos por neutrófilos. Se ha mostrado también que la IL-8 aumenta la expresión en la superficie de los neutrófilos de Mac-1 (CD11b/CD18) sin síntesis de novo de proteína, y esto puede contribuir a aumentar la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales vasculares. Muchas enfermedades se caracterizan por una infiltración masiva de neutrófilos. Las afecciones asociadas con un aumento de la producción de IL-8 (que es la responsable del quimiotactismo de neutrófilos en el sitio inflamatorio) se beneficiarían de compuestos que sean supresores de la producción de IL-8.

IL-1 y TNF afectan a una amplia variedad de células y tejidos, y estas citoquinas, así como otras citoquinas derivadas de leucocitos, son importantes y críticos mediadores de la inflamación de una amplia variedad de estados y afecciones patológicas. La inhibición de estas citoquinas es beneficiosa para el control, la reducción y el alivio de muchos de estos estados patológicos.

La inhibición de la transducción de señal mediante CSBP/P38, que además de las IL-1, TNF e IL-8 descritas anteriormente, es necesaria también para la síntesis y/o acción de varias proteínas proinflamatorias adicionales, (es decir, IL-6, GM-CSF, COX-2, collagenasa y estromelisin), se espera que sea un mecanismo altamente eficaz para la regulación de la activación excesiva y

destruccion del sistema inmune. Esta expectativa está
apoyada por las potentes y diversas actividades
antiinflamatorias descritas para los inhibidores de la
CSBP/P38 quinasa [Badger et al., J. Pharm. Exp. Thera., 279
5 (3), 1453-1461 (1996); Griswold et al., Pharmacol. Comm.
7, 323-220 (1996)].

Continúa la necesidad de tratamiento, en este campo,
con compuestos que sean fármacos antiinflamatorios
supresores de citoquinas, es decir, de compuestos que sean
10 capaces de inhibir la CSBP/P38/RK quinasa.

Los inhibidores de la CSBP/P38/RK quinasa son bien
conocidos por los expertos en la técnica. La publicación
de patente internacional WO 00/40243, publicada el 13 de
julio de 2000, se refiere a compuestos de piridina
15 sustituidos con piridina y afirma que estos compuestos son
inhibidores de P38. La publicación de patente internacional
WO 00/63204, publicada el 26 de octubre de 2000, se refiere
a compuestos de azol sustituidos y afirma que estos
compuestos son inhibidores de P38. La publicación de
20 patente internacional WO 00/31065, publicada el 2 de junio
de 2000, se refiere a ciertos compuestos heterocíclicos y
afirma que estos compuestos son inhibidores de P38. La
publicación de patente internacional WO 00/06563, publicada
el 10 de febrero de 2000, se refiere a compuestos de
25 imidazol sustituidos y afirma que estos compuestos son

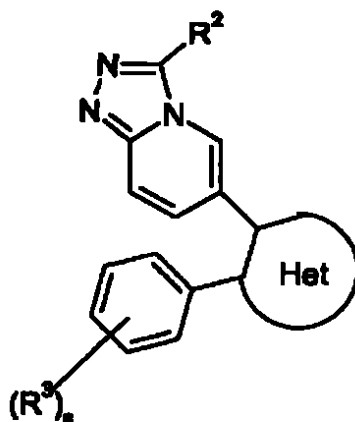
inhibidores de P38. La publicación de patente internacional WO 00/41698, publicada el 21 de julio de 2000, se refiere a ciertos compuestos de difenilurea sustituidos con ω -carboxiarilo y afirma que estos compuestos son inhibidores de P38. La patente de Estados Unidos 5.716.955 se refiere a ciertos compuestos de imidazol sustituidos y afirma que estos compuestos son inhibidores de P38. La patente de Estados Unidos 5.716.972 se refiere a ciertos compuestos de imidazol sustituidos con piridinilo y afirma que estos compuestos son inhibidores de P38. La patente de Estados Unidos 5.756.499 se refiere a ciertos compuestos de imidazol sustituidos y afirma que estos compuestos son inhibidores de P38.

15

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I

20



25

en la que Het es un heteroarilo de 5 miembros
opcionalmente sustituido que contiene uno o dos
heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno,
debiendo ser nitrógeno al menos uno de los citados
5 heteroátomos;

R^2 se selecciona del grupo constituido por hidrógen ,
alquilo (C_1-C_6) u otros sustituyentes adecuados;

R^3 se selecciona del grupo constituido por hidrógen ,
alquilo (C_1-C_6) u otros sustituyentes adecuados;

10 s es un número entero de cero a cinco;

y las sales farmacéuticamente aceptables y profármacos
de éste.

La presente invención se refiere también a las sales
de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de
15 fórmula I. Los ácidos que se utilizaron para preparar las
sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de
los compuestos básicos anteriormente citados de esta
invención son aquellos que forman sales de adición de
ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones
20 farmacológicamente aceptables, tales como sales cloruro,
bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato,
fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido,
tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato,
gluconato, . sacarato, benzoato, metanosulfonat ,
25 etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y

pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

La invención se refiere también a sales de adición de bases de fórmula I. Las bases químicas que pueden
5 utilizarse como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos de fórmula I que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con dichos compuestos. Dichas sales de bases no tóxicas incluyen, pero sin
10 limitación, aquellas derivadas de cationes farmacológicamente aceptables, tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo potasio y sodio), y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina solubles en agua, tales
15 como N-metilglucamina (meglumina), y alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de esta invención incluyen todos los estereoisómeros (por ejemplo isómeros cis y trans) y todos
20 los isómeros ópticos de compuestos de fórmula I (por ejemplo, los enantiómeros R y S), así como mezclas de racémicos, diastereoisoméricos y otras de dichos isómeros.

Los compuestos y profármacos de la presente invención pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyend
25 la forma enol e imina, la forma ceto y enamina y los

isómeros geométricos y mezclas de estos. Todas las formas tautoméricas dichas están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Los tautómeros existen en forma de mezclas de tautómeros en solución. En forma sólida, habitualmente predomina un tautómero. Aunque puede describirse un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos.

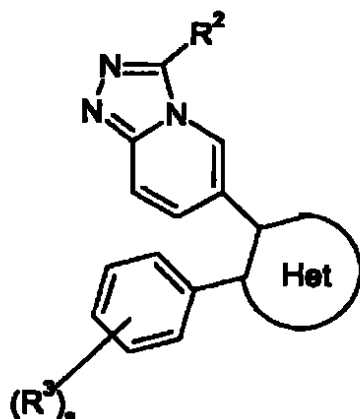
La presente invención incluye también atropoisómeros de la presente invención. Los atropoisómeros se refieren a los compuestos de fórmula I que pueden separarse en isómeros rotacionalmente limitados.

Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces de tipo olefina. Cuando están presentes dichos enlaces, los compuestos de la invención existen en configuraciones cis y trans y como mezclas de éstas.

Un "sustituyente adecuado" se pretende que signifique un grupo funcional química y farmacéuticamente aceptable, es decir, un resto que no anula la actividad inhibitoria de los compuestos de la invención. Dichos sustituyentes adecuados pueden seleccionarse rutinariamente por los expertos en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos halo-, grupos perfluoroalquilo, grupos perfluoroalcoxi, grupos Alquilo, grupos alquenoilo, grupos alquinilo, grupos hidroxí, grupos oxo, grupos mercapto,

grupos alquiltio, grupos alcoxi, grupos arilo heteroarilo, grupos ariloxi o heteroariloxi, grupos aralquilo o heteroaralquilo, grupos aralcoxi heteroaralcoxi, grupos HO-(C=O)-, grupos amino, grupos alquil- y dialquilamino, grupos carbamoilo, grupos alquilcarbonilo, grupos alcoxycarbonilo, grupos alquilaminocarbonilo, grupos dialquilaminocarbonilo, grupos arilcarbonilo, grupos ariloxycarbonilo, grupos alquilsulfonilo, grupos arilsulfonilo y similares.

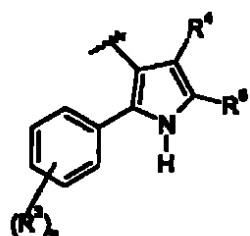
Más específicamente, la presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula



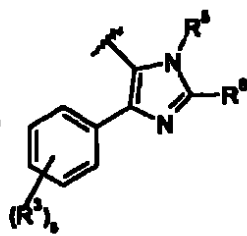
en la que Het es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que, tomado conjuntamente con (R³)₄-fenilo, se selecciona del grupo constituido por:

15

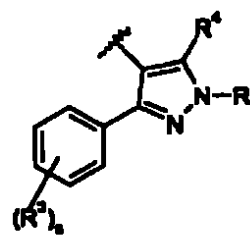
5



(a)

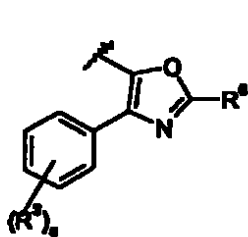


(b)

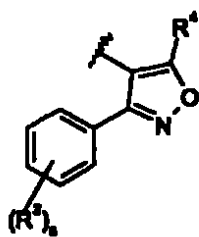


(c)

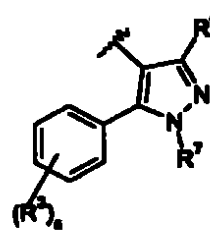
10



(d)

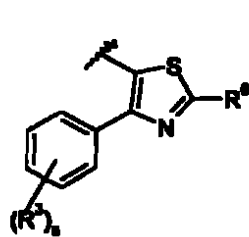


(e)

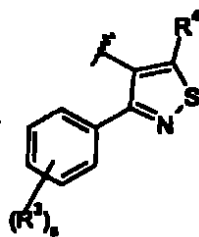


(f)

15



(g)



(h)

cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno,
 20 alquilo (C_1-C_6), fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclil
 (C_1-C_{10}) y cicloalquilo (C_3-C_{10}); pudiendo estar opcionalmente
 sustituido cada uno de los citados sustituyentes R^1 alquil
 (C_1-C_6), fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10})
 y cicloalquilo (C_3-C_{10}) con uno a cuatro restos
 25 seleccionados independientemente del grupo constituido por

halo-, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6),
 perhaloalquilo (C_1-C_6), fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}),
 heterociclilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), hidroxilo, alcoxi
 (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), fenoxi, heteroaril (C_1-C_{10})-
 5 O-, heterocicliil (C_1-C_{10})-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil
 (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, -NO₂,
 amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil
 (C_1-C_6)-SO₂-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-
 (C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-
 10 [(alquil (C_1-C_6))-N]-, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-
 (C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterocicliil (C_1-C_{10})-
 (C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1 -
 C₆)-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil
 (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-
 15 N]-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heterocicliil (C_1 -
 C₁₀)-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, alquil (C_1 -
 C₆)-(C=O)-O- y fenil-(C=O)-; pudiendo tomarse dos grupos R¹
 alquilo (C_1-C_6) conjuntamente con el átomo de nitrógeno al
 que están unidos para formar un anillo heterocíclico o
 20 heteroarílico de cinco a seis miembros;

R² se selecciona del grupo constituido por hidrógeno,
 -CN, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6),
 cicloalquilo (C_3-C_{10}), fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}),
 heterociclilo (C_1-C_{10}) y (R¹)₂-N-; pudiendo estar
 25 opcionalmente sustituido cada uno de los sustituyentes

anteriormente citados alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}),
 fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}) y heterociclilo (C_1-C_{10}) de forma
 independiente con uno a cuatro restos independientemente
 seleccionados del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-
 5 C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-
 10 C_6), fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}),
 heterociclilo (C_1-C_{10}), formilo, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-,
 fenil-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, alquil
 (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-
 15 (C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, -NO₂, amino,
 alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-
 (C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-,
 fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, H₂N-
 (C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-HN-(C=O)-NH-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-
 20 (C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-HN-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-,
 [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-HN-
 (C=O)-NH-, (fenil-)₂N-(C=O)-NH-, fenil-HN-(C=O)-[(alquil
 (C_1-C_6))-N]-, (fenil-)₂N-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, alquil
 (C_1-C_6)-O-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-
 25 N]-, fenil-O-(C=O)-NH-, fenil-O-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-,
 alquil (C_1-C_6)-SO₂NH-, fenil-SO₂NH-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-,
 fenil-SO₂-, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6),
 fenoxi, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, fenil-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-
 O-, alquil (C_1-C_6)-HN-(C=O)-O-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-O-,
 25 fenil-HN-(C=O)-O-, (fenil-)₂-N-(C=O)-O-; pudiendo, cuando

el citado R^2 fenilo contiene dos sustituyentes adyacentes, tomarse opcionalmente dichos sustituyentes conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de cinco a seis miembros; pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de los citados restos que contienen un fenilo alternativo con uno o dos radicales seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), halo-, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6) y perhaloalcoxi (C_1-C_6);

10 cada R^3 se selecciona independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6),
 15 fenoxi, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, heterociclil (C_1-C_{10})-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-,

heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)- y alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-; pudiendo tomarse opcionalmente dos sustituyentes R^3 adyacentes, conjuntamente con los átomos de carbon a los que están unidos, para formar un anillo carbocíclic o heterocíclico de cinco a seis miembros;

s es un número entero de cero a cinco;

R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo- o $R^9-B-(CH_2)_n$;

10 n es un número entero de cero a seis;

cada B es independientemente un enlace, $-(CHR^{10})-$, $-O-$, $-S-$, $-(SO_2)-$, $-(C=O)-$, $-O-(C=O)-$, $-(C=O)-O-$, $-(C=O)-NR^{10}-$, $-(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-SO_2-$, $-(R^{10}-N)-(C=O)-$, $-SO_2-(NR^{10})-$, $-(R^{10}-N)-(C=O)-(NR^{11})-$, $-(O)-(C=O)-(NR^{10})$ o $-(R^{10}-N)-(C=O)-O-$;

15 R^5 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por hidrógeno, $R^{14}-(CR^{15}H)_p-$, fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}), cicloalquil (C_3-C_{10}), alquil (C_1-C_6)-(SO₂)-, fenil-(SO₂)-, H₂N-(SO₂)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(SO₂)-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-(SO₂)-, fenil-NH-(SO₂)-, (fenil-)₂N-(SO₂)-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-O-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-

20

25

NH-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-
 (C=O)-, (fenil-)₂N-(C=O)-, fenil-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(
 (C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-,
 heterociclil (C₁-C₁₀)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)- y
 5 cicloalquil (C₃-C₁₀)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-; en los que
 cada uno de los anteriormente citados sustituyentes R⁵ y R⁷
 fenilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo se pueden
 sustituir opcionalmente con uno a cuatro rest
 seleccionados de forma independiente del grupo constituido
 10 por halo-, R¹⁶-alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo
 (C₂-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀),
 fenilo, bencilo, heterociclilo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₁₀),
 alquil (C₁-C₆)-SO₂-, formilo, -CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-,
 cicloalquilo (C₃-C₁₀)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heterociclil (C₁-
 15 C₁₀)-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil
 (C₁-C₆)-O-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-O-(C=O)-, heterociclil
 (C₁-C₁₀)-O-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, cicloalquil (C₃-
 C₁₀)-NH-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, heterociclil (C₁-C₁₀)-NH-
 (C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-
 20 (C=O)-, fenil-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-, hidroxil, alcoxi
 (C₁-C₆), perhaloalcoxi (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₁₀)-O-,
 fenoxil, heterociclil (C₁-C₁₀)-O-, heteroaril (C₁-C₁₀)-O-,
 alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(C=O)-O-,
 fenil-(C=O)-O-, heterociclil (C₁-C₁₀)-(C=O)-O-, heteroaril
 25 (C₁-C₁₀)-(C=O)-O-, -NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil

$(C_1-C_6)]_2$ -amino, formamidilo, alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-NH-$,
 cicloalquil $(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-$, fenil- $(C=O)-NH-$,
 heterociclil $(C_1-C_{10})-(C=O)-NH-$, heteroaril $(C_1-C_{10})-(C=O)-$
 $NH-$, alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-$, fenil- $(C=O)-$
 5 $[(alquil (C_1-C_6))-N]-$, alquil $(C_1-C_6)-SO_2NH-$, cicloalquil $(C_3-$
 $C_{10})-SO_2NH-$, fenil- SO_2NH- , heterociclil $(C_1-C_{10})-SO_2NH-$ y
 heteroaril $(C_1-C_{10})-SO_2NH-$; pudiendo estar opcionalmente
 sustituidos cada uno de los citados restos fenilo y
 heteroarilo con uno o dos radicales seleccionados
 10 independientemente de halo-, alquilo (C_1-C_6) , alcoxi (C_1-C_6) ,
 perfluoroalquilo (C_1-C_6) y perfluoroalcoxi (C_1-C_6) ;

p es un número entero de uno a seis;

R^9 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno,
 $-CF_3$, $-CN$, $R^{13}-(R^{12}CH)_m-$, fenilo, heterociclilo (C_1-C_{10}) ,
 15 heteroarilo (C_1-C_{10}) y cicloalquilo (C_3-C_{10}) ; pudiendo estar
 opcionalmente sustituidos cada uno de los citados
 sustituyentes R^9 fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}) , heterociclilo
 (C_1-C_{10}) y cicloalquilo (C_3-C_{10}) con uno a cuatro restos
 seleccionados independientemente del grupo constituido p r
 20 halo-, alquilo (C_1-C_6) , alquenilo (C_2-C_6) , alquinilo (C_2-C_6) ,
 perhaloalquilo (C_1-C_6) , fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}) ,
 heterociclilo (C_1-C_{10}) , cicloalquilo (C_3-C_{10}) , hidroxil, alcoxi
 (C_1-C_6) , perhaloalcoxi (C_1-C_6) , fenoxil, heteroaril $(C_1-C_{10})-$
 $O-$, heterociclil $(C_1-C_{10})-O-$, cicloalquil $(C_3-C_{10})-$
 25 $O-$, alquil $(C_1-C_6)-S-$, alquil $(C_1-C_6)-SO_2-$, alquil $(C_1-C_6)-NH-$

SO_2 -, $-\text{NO}_2$ -, amino-, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)amino-, [alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]₂-
 amino-, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{SO}_2\text{-NH-}$ -, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(C=O)-NH-,
 alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(C=O)-[(alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$))-N]-, fenilo-(C=O)-NH-,
 fenilo-(C=O)-[(alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$))-N]-, -CN, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-
 5 (C=O)-, fenilo-(C=O)-, heteroarilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)-(C=O)-,
 heterociclilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)-(C=O)-, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)-(C=O)-, HO-
 (C=O)-, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-O-(C=O)-, $\text{H}_2\text{N(C=O)-}$ -, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-
 NH-(C=O)-, [alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]₂-N-(C=O)-, fenilo-NH-(C=O)-,
 fenilo-[(alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$))-N]-(C=O)-, heteroarilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)-NH-
 10 (C=O)-, heterociclilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)-NH-(C=O)-, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)-
 NH-(C=O)-, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(C=O)-O- y fenilo-(C=O)-O-;
 pudiendo tomarse opcionalmente dos sustituyentes adyacentes
 de los citados sustituyentes R^9 fenilo, heteroarilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$),
 heterociclilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) y cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), conjuntamente
 15 con el carbono o heteroátomo al que están unidos, para
 formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de cinco o
 seis miembros;

m es un número entero de uno a seis;

R^{10} es hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- SO_2 - o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

20 R^{11} es hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo
 constituido por hidrógeno, amino, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y alquilo
 ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^{13} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno,
 25 alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_6$), fenilo,

heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), hidroxil, alcoxil (C_1-C_6), perhaloalcoxil (C_1-C_6), fenoxil, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, heterociclil (C_1-C_{10})-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, fenil-SO₂NH-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-SO₂-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O- y fenil-(C=O)-O-;

R¹⁴ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}), fenilo, heterociclilo (C_1-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}), fenil-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, fenil-SO₂-, H₂N-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, fenil-NH-SO₂-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-SO₂-, (fenil-)₂N-SO₂-, formilo, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-,

cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heterociclíil (C_1-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N -(C=O)-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, fenil-NH-(C=O), heterociclíil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, heterociclíil (C_1-C_{10})-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, hidroxí, R^{16} -alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, fenoxí, heterociclíil (C_1-C_{10})-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-O-, fenil-(C=O)-O-, heterociclíil (C_1-C_{10})-(C=O)-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-O-, -NO₂, amino, R^{16} -alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, formamidilo, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-NH-, heterociclíil (C_1-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-NH-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-SO₂NH-, cicloalquil (C_3-C_{10})-SO₂NH-, fenil-SO₂NH-, heterociclíil (C_1-C_{10})-SO₂NH- y heteroaril (C_1-C_{10})-SO₂NH-; pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los anteriormente citados sustituyentes R^{14} fenilo, heterociclíilo, heteroarilo o cicloalquilo de forma independiente con uno a cuatro restos seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, R^{16} -

alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6),
 perhaloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}), fenil ,
 bencilo, heterociclilo (C_1-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}), alquil
 (C_1-C_6)- SO_2 -, formilo, -CN, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-,
 5 cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heterociclil (C_1-
 C_{10})-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil
 (C_1-C_6)-O-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heterociclil
 (C_1-C_{10})-O-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N -(C=O)-,
 R^{16} -alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-,
 10 fenil-NH-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroaril
 (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-[(alquil
 (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, hidroxil, R^{16} -alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi
 (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, fenoxil, heterociclil (C_1-
 C_{10})-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-,
 15 cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-O-, fenil-(C=O)-O-, heterociclil
 (C_1-C_{10})-(C=O)-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-O-, - NO_2 , amin ,
 R^{16} -alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, formamidilo,
 R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-NH-,
 fenil-(C=O)-NH-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroaril
 20 (C_1-C_{10})-(C=O)-NH-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-
 N]-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-
 SO_2NH -, cicloalquil (C_3-C_{10})- SO_2NH -, fenil- SO_2NH -,
 heterociclil (C_1-C_{10})- SO_2NH - y heteroaril (C_1-C_{10})- SO_2NH ;
 pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de l s
 25 citados restos fenilo y heteroarilo con uno o dos radicales

seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), perfluoroalquilo (C_1-C_6) y perfluoroalcoxi (C_1-C_6);

5 cada R^{15} se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H_2N -(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, hidroxil, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, 10 formamidilo y alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-;

cada R^{16} se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), heterociclilo (C_1-C_{10}), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, 15 H_2N -(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, hidroxil, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂amino, formamidilo y alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-; pudiendo estar opcionalmente sustituido el citado 20 heterociclilo (C_1-C_{10}) con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), bencilo, amino, alquil (C_1-C_6)amino y [alquil (C_1-C_6)]₂-amino;

o R^4 y R^5 o R^4 y R^7 o R^5 y R^6 pueden tomarse 25 conjuntamente con los átomos a los que están unidos para

formar un anillo saturado, insaturado o aromático de cinco
 a diez miembros opcionalmente sustituido, que contiene
 opcionalmente de dos a tres heteroátomos seleccionados
 independientemente de NH, N, O, S, SO o SO₂; pudiendo estar
 5 opcionalmente sustituido el citado anillo con uno a tres
 sustituyentes seleccionados independientemente del grup
 constituido por oxo, halo-, alquilo (C₁-C₆), fenilo,
 heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo
 (C₃-C₁₀), hidroxil, alcoxi (C₁-C₆), fenoxi, heteroaril (C₁-C₁₀)-
 10 O-, heterociclil (C₁-C₁₀)-O-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-O-, alquil
 (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, fenil-S-, fenil-(S=O)-,
 fenil-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-NH-SO₂-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-,
 fenil-NH-SO₂-, (fenil)₂-N-SO₂-, fenil-[N-alquil (C₁-C₆)]-SO₂-,
 formilo, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril
 15 (C₁-C₁₀)-(C=O)-, heterociclil (C₁-C₁₀)-(C=O)-, cicloalquil
 (C₃-C₁₀)-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-,
 heterociclil (C₁-C₁₀)-O-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-O-(C=O)-,
 H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-
 (C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-,
 20 heteroaril (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-[(alquil
 (C₁-C₆))-N]-(C=O)-, heterociclil (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-,
 heterociclil (C₁-C₁₀)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-,
 cicloalquil (C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-[(alquil
 (C₁-C₆))-N]-(C=O)-, amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-
 25 C₆)]₂amino, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, fenil-SO₂-NH-, alquil (C₁-

C_6)-SO₂-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, fenil-SO₂-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, formamidilo, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, heteroaril (C₁-C₁₀)-(C=O)-NH-,
5 heteroaril (C₁-C₁₀)-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, heterociclíil (C₁-C₁₀)-(C=O)-NH-, heterociclíil (C₁-C₁₀)-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(C=O)-NH-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, H₂N(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-HN-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-HN-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-,
10 [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-NH-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, fenil-HN-(C=O)-NH-, fenil-HN-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, (fenil)₂-N-(C=O)-NH-, (fenil)₂-N-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, heteroaril (C₁-C₁₀)-HN-(C=O)-NH-, heteroaril (C₁-C₁₀)-HN-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-,
15 [heteroaril (C₁-C₁₀)]₂-N-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, [heteroaril (C₁-C₁₀)]₂-N-(C=O)-NH-, heterociclíil (C₁-C₁₀)-HN-(C=O)-NH-, heterociclíil (C₁-C₁₀)-HN-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, [heterociclíil (C₁-C₁₀)]₂-N-(C=O)-[alquil (C₁-C₆)-N]-, [heterociclíil (C₁-C₁₀)]₂-N-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-,
20 [heterociclíil (C₁-C₁₀)]₂-N-(C=O)-NH-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-HN-(C=O)-NH-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-HN-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, [cicloalquil (C₃-C₁₀)]₂-N-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, [cicloalquil (C₃-C₁₀)]₂-N-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, fenil-(C=O)-O-, heteroaril (C₁-C₁₀)-(C=O)-O-, heterociclíil
25 (C₁-C₁₀)-(C=O)-O-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(C=O)-

O-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-O-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-O-,
fenil-NH-(C=O)-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-O-,
heterociclil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-O- y cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-
(C=O)-O-;

5 o las sales farmacéuticamente aceptables de éste.

Como se utiliza en la presente descripción, el término
"alquilo", así como los restos alquilo de otros grupos
designados en la presente descripción (por ejemplo alcoxi)
pueden ser lineales o ramificados (tales como metilo,
10 etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-
butilo, terc-butilo), y pueden ser también cíclicos (por
ejemplo ciclopropilo o ciclobutilo); opcionalmente
sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se
definieron anteriormente, tales como fluoro, cloro,
15 trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_6), ariloxi (C_6-C_{10}),
trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C_1-C_6). La frase
"cada uno de los citados alquilos", como se utiliza en la
presente descripción, se refiere a cualquiera de los restos
alquilo precedentes en un grupo tal como alcoxi, alquenilo
20 o alquilamino. Los alquilos preferidos incluyen alquilo
(C_1-C_4), lo más preferiblemente metilo.

Como se utiliza en la presente descripción, el término
"cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico mono o
bicíclico (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo,
25 ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctil ,

ciclononilo, ciclopentenilo, ciclohexenil ,
biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y
biciclo[5.2.0]nonanilo, etc.); que contiene opcionalmente
1-2 dobles enlaces y que está opcionalmente sustituido con
5 1 a 3 sustituyentes adecuados como se definieron
anteriormente, tales como fluoro, cloro, trifluorometil ,
alcoxi (C_1-C_6), ariloxi (C_6-C_{10}), trifluorometoxi,
difluorometoxi o alquilo (C_1-C_6). La frase "cada uno de los
citados alquilos", como se utiliza en la presente
10 descripción, representa cualquiera de los restos alquilo
precedentes dentro de un grupo tal como alcoxi, alquenilo
o alquilamino. Los cicloalquilos preferidos incluyen
ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se utiliza en la presente descripción, el término
15 "halógeno" incluye fluoro, bromo o yodo, o fluoruro,
cloruro, bromuro o yoduro.

Como se utiliza en la presente descripción, el término
"alquilo sustituido con halo-" representa un radical
alquilo como se describió anteriormente, sustituido con uno
20 o más halógenos, incluyendo pero sin limitación,
clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo,
trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo y similares;
opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adecuados
como se definieron anteriormente, tales como fluoro, cloro,
25 trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_6), ariloxi (C_6-C_{10}),

trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C_1-C_6).

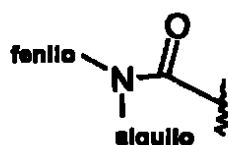
Como se utiliza en la presente descripción, el término "alquenilo" significa radicales insaturados de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono incluyendo, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenil (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se definieron anteriormente, tales como fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_6), ariloxi (C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C_1-C_6).

Como se utiliza en la presente descripción, el término "alquinilo (C_2-C_6)" se utiliza en la presente descripción para indicar radicales hidrocarburo de cadena lineal ramificada con un triple enlace incluyendo, pero sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se definieron anteriormente, tales como fluoro, clor, trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_6), ariloxi (C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C_1-C_6).

Como se utiliza en la presente descripción, el término "carbonilo" o "(C=O)" (como se utiliza en frases tales como alquilcarbonilo, alquil-(C=O)- o alcóxicarbonilo) se refiere a la unión del resto $>C=O$ a un segundo resto, tal como un grupo alquilo o amino (es decir, un grupo amido).

Alcoxicarbonilamino (es decir, alcoxi (C=O)-NH-) se refiere a un grupo alquilcarbamato. El grupo carbonilo se define también de forma equivalente en la presente descripción como (C=O). Alquilcarbonilamino se refiere a grupos tales como acetamida.

Como se utiliza en la presente descripción, el término "fenil-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-", como se utiliza en la presente descripción, se refiere a un grupo amida disustituido de fórmula



Como se utiliza en la presente descripción, el término "arilo" significa radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se definieron anteriormente, tales como fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₆), ariloxi (C₆-C₁₀), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C₁-C₆).

Como se utiliza en la presente descripción, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo heterocíclico aromático, habitualmente con un heteroátomo en el anillo seleccionado de O, S y N. Además del citado heteroátomo, el grupo aromático pueden tener opcionalmente hasta cuatr

átomos de N en el anillo. Por ejemplo, el grupo heteroarilo incluye piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinil , tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolil , tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se definieron anteriormente, tales como fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_6), ariloxi (C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C_1-C_6). Los grupos heteroarilo particularmente preferidos incluyen oxazolilo, imidazolilo, piridilo, tienilo, furil , tiazolilo y pirazolilo (estos heteroarilos son los más preferidos de los heteroarilos R^4 , R^5 , R^6 y R^7).

El término "heterociclilo", como se utiliza en la presente descripción, se refiere a un grupo cíclico que contiene 1-9 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, S o NR'. Los ejemplos de dichos anillos incluyen azetidínilo, tetrahidrofuranil , imidazolidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo, piperazinilo, oxazolidínilo, tiazolidínilo, pirazolidínil ,

tiomorfolinilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, benzoxazinilo y
5 similares. Son ejemplos de dichos sistemas de anillos monocíclicos saturados o parcialmente saturados: tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo,
10 piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidina, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo,
15 tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-2-ilo, 1,2,5-oxatiazin-4-ilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se definen anteriormente, tales como fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxí (C_1-C_6), ariloxi (C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C_1-C_6). Los heterociclos
20 preferidos incluyen tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

Son una realización de la presente invención aquellos
25 compuestos de fórmula I en la que R^2 es alquilo (C_1-C_6),

fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}) o heterociclilo (C_1-C_{10}).

Son otra realización de la presente invención aquellos compuestos de fórmula I en la que R^2 es alquilo (C_1-C_6),
5 opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halo-, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), alcoxilo (C_1-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), perhaloalcoxilo (C_1-C_6), -CN, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6) amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, HO-
10 (C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-CO₂-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, alquil (C_1-C_6)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO₂NH-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-; fenilo-(C=O)-
15 opcionalmente sustituido, fenilo-(C=O)-O- opcionalmente sustituido, fenoxilo opcionalmente sustituido, fenilo-NH-(C=O)- opcionalmente sustituido, fenilo-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)- opcionalmente sustituido, fenilo-(C=O)-NH- opcionalmente sustituido y fenilo-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-
20 opcionalmente sustituido.

Son una realización preferida de la presente invención aquellos compuestos de fórmula I en la que R^2 es alquilo (C_1-C_4).

Son otra realización de la presente invención aquellos compuestos de fórmula I en la que R^2 es cicloalquilo (C_3-C_6)
25

opcionalmente sustituido; en la que los citados
 sustituyentes se seleccionan independientemente del grup
 constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6),
 alquino (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), fenil ,
 5 cicloalquilo (C_3-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo
 (C_1-C_{10}), formilo, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-,
 HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-
 (C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-
 [(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, -NO₂, amino, alquil (C_1 -
 10 C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-,
 alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-(C=O)-NH-,
 fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))]₂-N-, H₂N-(C=O)-NH-, alquil
 (C_1-C_6)-HN-(C=O)-NH-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-NH-, alquil
 (C_1-C_6)-HN-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-
 15 (C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-HN-(C=O)-NH-, (fenil-)₂N-
 (C=O)-NH-, fenil-HN-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, (fenil-)₂N-
 (C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-NH-,
 alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-O-(C=O)-
 NH-, fenil-O-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, alquil (C_1-C_6)-
 20 SO₂NH-, fenil-SO₂NH-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, fenil-SO₂-,
 hidroxil, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), fenoxi,
 alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, fenil-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-O-,
 alquil (C_1-C_6)-HN-(C=O)-O-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)-O-,
 fenil-HN-(C=O)-O-, (fenil-)₂N-(C=O)-O-; pudiendo estar
 25 opcionalmente sustituidos cada uno de los citados restos

que contienen un fenilo alternativo con uno o dos radicales seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), halo-, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6) y perhaloalcoxi (C_1-C_6); más preferiblemente los citados

5 sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, amino, alquil (C_1-C_6)amino,

10 [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, H₂N-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-NH-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-HN-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, hidroxil, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi

15 (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-HN-(C=O)-O- y [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)-O-.

Son otra realización de la presente invención aquellos compuestos de fórmula I en la que R² es un heterociclo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido; en el que los citados

20 sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), fenil, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclil (C_1-C_{10}), formilo, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-,

25 HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-

(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-
 [(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-, -NO₂, amino, alquil (C₁-
 C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-,
 alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, fenil-(C=O)-NH-,
 5 fenil-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, H₂N-(C=O)-NH-, alquil (C₁-
 C₆)-HN-(C=O)-NH-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-NH-, alquil (C₁-
 C₆)-HN-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-
 [(alquil (C₁-C₆))-N]-, fenil-HN-(C=O)-NH-, (fenil-)₂N-(C=O)-
 NH-, fenil-HN-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, (fenil-)₂N-(C=O)-
 10 [(alquil (C₁-C₆))-N]-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-NH-, alquil
 (C₁-C₆)-O-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, fenil-O-(C=O)-NH-,
 fenil-O-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-,
 fenil-SO₂NH-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, fenil-SO₂-, hidroxil,
 alcoxi (C₁-C₆), perhaloalcoxi (C₁-C₆), fenoxil, alquil (C₁-C₆)-
 15 (C=O)-O-, fenil-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-HN-
 (C=O)-O-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-O-, fenil-HN-(C=O)-O-,
 (fenil-)₂-N-(C=O)-O-; pudiendo estar opcionalmente
 sustituidos cada uno de los citados restos que contienen
 un fenilo alternativo con uno o dos radicales seleccionados
 20 independientemente del grupo constituido por alquilo (C₁-
 C₆), halo-, alcoxi (C₁-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₆) y
 perhaloalcoxi (C₁-C₆); más preferiblemente los citados
 sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo
 constituido por halo-, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆),
 25 perhaloalquilo (C₁-C₆), -CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, HO-

- (C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, H₂N-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-NH-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-HN-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, [alquil (C₁-C₆)]₂-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, hidroxil, alcoxi (C₁-C₆), perhaloalcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-HN-(C=O)-O- y [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-O-.
- 10 Son otra realización de la presente invención aquellos compuestos de fórmula I en la que R² es heteroarilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido; en la que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por
- 15 halo-, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₆), fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀), formilo, -CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-
- 20 (C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-, -NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, H₂N-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-HN-(C=O)-NH-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-HN-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-
- 25

[(alquil (C₁-C₆))-N]-, fenil-HN-(C=O)-NH-, (fenil-)₂N-(C=O)-
 NH-, fenil-HN-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, (fenil-)₂N-(C=O)-
 [(alquil (C₁-C₆))-N]-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-NH-, alquil
 (C₁-C₆)-O-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, fenil-O-(C=O)-NH-,
 5 fenil-O-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-,
 fenil-SO₂NH-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, fenil-SO₂-, hidroxil,
 alcoxi (C₁-C₆), perhaloalcoxi (C₁-C₆), fenoxil, alquil (C₁-C₆)-
 (C=O)-O-, fenil-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-HN-
 (C=O)-O-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-O-, fenil-HN-(C=O)-O-,
 10 (fenil-)₂N-(C=O)-O-; pudiendo estar opcionales
 sustituidos cada uno de los citados restos que contienen
 un fenilo alternativo con uno o dos radicales seleccionados
 independientemente del grupo constituido por alquilo (C₁-
 C₆), halo-, alcoxi (C₁-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₆) y
 15 perhaloalcoxi (C₁-C₆); más preferiblemente los citados
 sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo
 constituido por halo-, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆),
 perhaloalquilo (C₁-C₆), -CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, HO-
 (C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-,
 20 [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, amino, alquil (C₁-C₆)amino,
 [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-, alquil (C₁-
 C₆)-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, H₂N-(C=O)-NH-, alquil (C₁-
 C₆)-NH-(C=O)-NH-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-NH-, alquil (C₁-
 C₆)-HN-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-
 25 [(alquil (C₁-C₆))-N]-, hidroxil, alcoxi (C₁-C₆), perhaloalcoxi

(C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-HN-(C=O)-O- y [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-O-.

Son otra realización preferida de la presente invención aquellos grupos de compuestos de fórmula I en los que R² es fenilo opcionalmente sustituido; en el que se seleccionan independientemente los citados sustituyentes del grupo constituido por halo-, alquilo (C₁-C₆), alquenil (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₆), fenil, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀), formilo, -CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-, -NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))]₂N-, H₂N-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-HN-(C=O)-NH-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-HN-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, fenil-HN-(C=O)-NH-, (fenil-)₂N-(C=O)-NH-, fenil-HN-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, (fenil-)₂N-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, fenil-O-(C=O)-NH-, fenil-O-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, fenil-SO₂NH-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, fenil-SO₂-, hidroxil, alcoxi (C₁-C₆), perhaloalcoxi (C₁-C₆), fenoxil,

alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-O-$, fenil- $(C=O)-O-$, $H_2N-(C=O)-O-$,
 alquil $(C_1-C_6)-HN-(C=O)-O-$, [alquil $(C_1-C_6)-]_2N-(C=O)-O-$,
 fenil- $HN-(C=O)-O-$, (fenil-) $_2N-(C=O)-O-$; opcionalmente, cada
 uno de los citados restos, que contienen un resto fenil
 5 alternativo, se pueden sustituir con uno o dos radicales
 seleccionados independientemente del grupo constituido p r
 alquilo (C_1-C_6) , halo-, alcoxi (C_1-C_6) , perhaloalquilo (C_1-C_6)
 y perhaloalcoxi (C_1-C_6) ; más preferiblemente los citados
 sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo
 10 constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6) , alquenoilo (C_2-C_6) ,
 perhaloalquilo (C_1-C_6) , $-CN$, alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-$, $HO-$
 $(C=O)-$, alquil $(C_1-C_6)-O-(C=O)-$, alquil $(C_1-C_6)-NH-(C=O)-$,
 [alquil $(C_1-C_6)]_2N-(C=O)-$, amino, alquil (C_1-C_6) amino,
 [alquil $(C_1-C_6)]_2$ -amino, alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-NH-$, alquil $(C_1-$
 15 $C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-$, $H_2N-(C=O)-NH-$, alquil $(C_1-$
 $C_6)-NH-(C=O)-NH-$, [alquil $(C_1-C_6)]_2N-(C=O)-NH-$, alquil $(C_1-$
 $C_6)-HN-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-$, [alquil $(C_1-C_6)-]_2N-(C=O)-$
 $[(alquil (C_1-C_6))-N]-$, hidroxil, alcoxi (C_1-C_6) , perhaloalcoxi
 (C_1-C_6) , alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-O-$, $H_2N-(C=O)-O-$, alquil $(C_1-$
 20 $C_6)-HN-(C=O)-O-$ y [alquil $(C_1-C_6)-]_2N-(C=O)-O-$.

Son otra realización de la presente invención aquellos
 grupos de compuestos de fórmula I en los que R^2 es $(R^1)_2N-$,
 en el que cada R^1 se selecciona independientemente de
 hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) , fenilo, heterociclilo (C_1-C_{10}) y
 25 cicloalquilo (C_3-C_{10}) ; pudiendo estar opcionalmente

sustituido cada uno de los citados sustituyentes R¹ alquilo (C₁-C₆), fenilo, heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀) y cicloalquilo (C₃-C₁₀) con uno a cuatro rest s seleccionados independientemente del grupo constituido p r

5 halo-, alquilo (C₁-C₆), alquenoilo (C₂-C₆), alquinoilo (C₂-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₆), fenilo, heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), perhaloalcoxi (C₁-C₆), fenoxi, heteroaril (C₁-C₁₀)-O-, heterocicliil (C₁-C₁₀)-O-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-

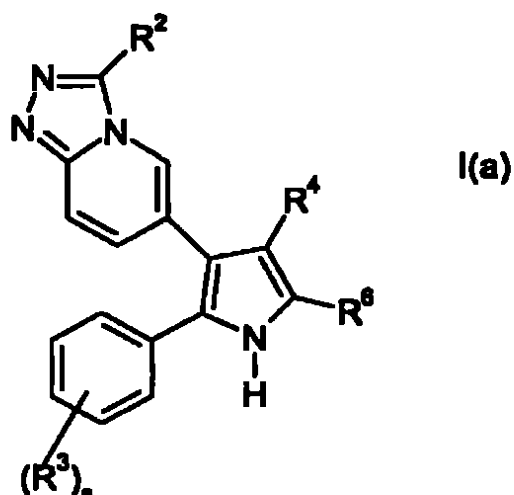
10 O-, alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-NH-SO₂-, -NO₂-, amino-, alquil (C₁-C₆)-amino-, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, -CN-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-(C=O)-, heterocicliil (C₁-C₁₀)-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[alquil (C₁-C₆)-N]-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-, heterocicliil (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O- y fenil-(C=O)-; pudiendo tomarse dos grupos R¹ alquilo (C₁-C₆), conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un anillo heterocíclico o heteroarílico de cinco a seis

25 miembros.

Son una realización más preferida de la presente invención aquellos grupos de compuestos de fórmula I en los que R^2 es $(R^1)_2-N-$, en el que cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), fenil y heterociclilo (C_1-C_{10}); pudiendo estar opcionalmente sustituido los citados alquilo (C_1-C_4), fenilo y heterociclilo (C_1-C_{10}) con uno a cuatro restos seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, alquil (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), hidroxil, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O), H₂N(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)- y alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-; más preferiblemente sustituidos opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo-, metilo, hidroxil y amino.

Son otra realización de la presente invención, designada como fenilpirroliltriazolopiridinas, aquel grupo de compuestos de fórmula I en los que el compuesto tiene la fórmula:

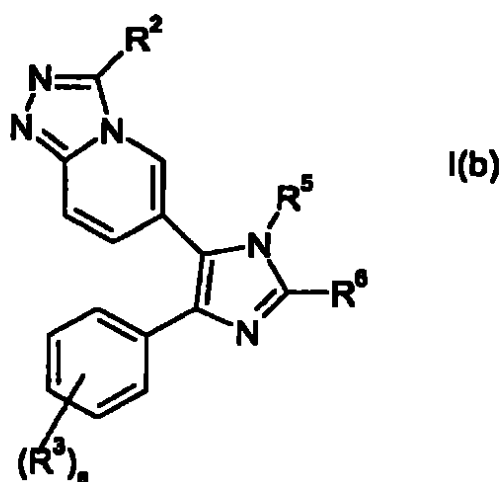
5



10 Otras realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos de fórmula I(a) en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R¹.

Las realizaciones preferidas de la presente invención, designadas como fenilimidazoliltriazolipiridinas, son el
15 grupo de compuestos de fórmula I en el que el compuesto tiene la fórmula:

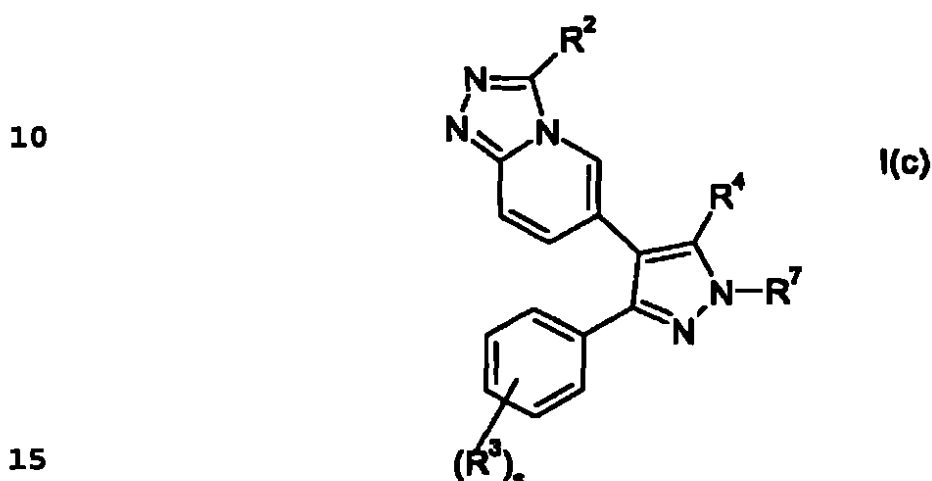
20



25

Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I(b) en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

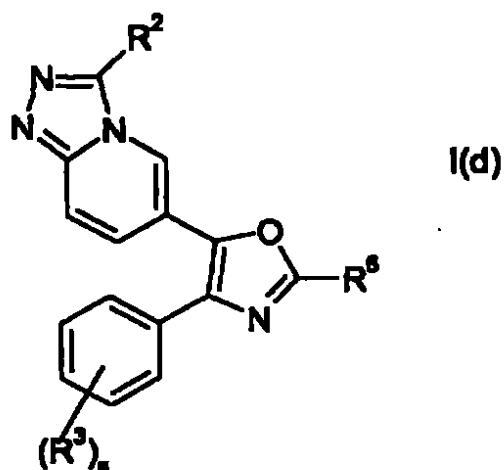
Es otra realización preferida de la presente invención, designada como fenilpirazoliltriazolopiridinas, el grupo de compuestos de fórmula I en el que el compuesto tiene la fórmula:



Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I(c) en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

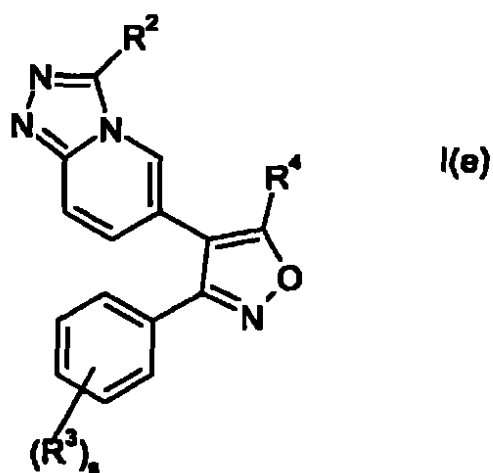
Es otra realización preferida de la presente invención, designada como feniloxazoliltriazolopiridinas, el grupo de compuestos de fórmula I en el que el compuesto tiene la fórmula:

47



10 Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I(d) en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

Es otra realización preferida de la presente invención, designada como fenilisoaxazoliltriazolopiridinas, el grupo de compuestos de fórmula I en el que el compuest
15 tiene la fórmula:

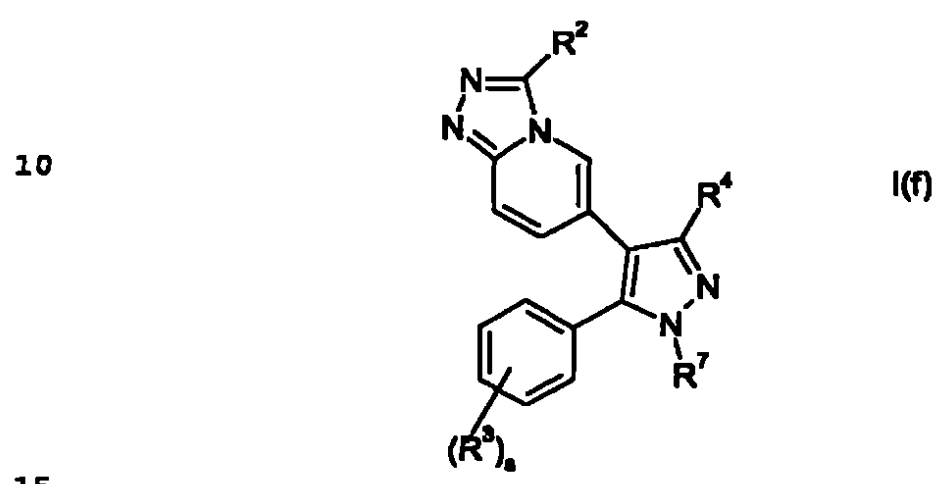


20

25

Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I(e) en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

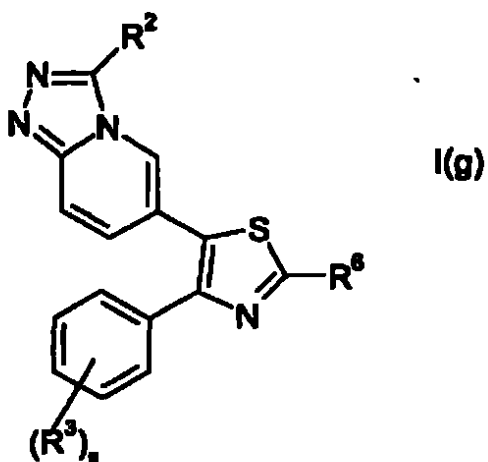
Es otra realización de la presente invención, designada como fenilpirazoliltriazolopiridinas, el grupo de compuestos de fórmula I en el que el compuesto tiene la fórmula:



Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I(f) en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

Es otra realización de la presente invención, designada como feniltiazoliltriazolopiridinas, el grupo de compuestos de fórmula I en el que el compuesto tiene la fórmula:

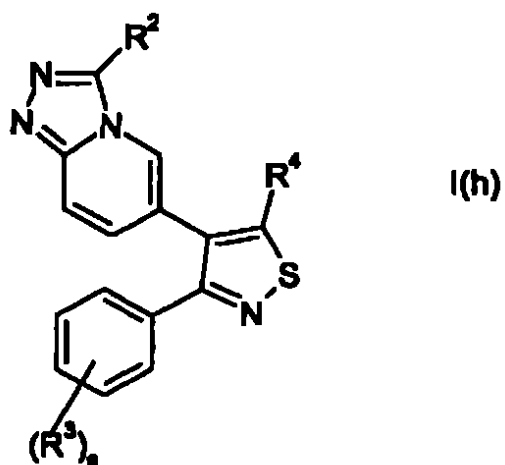
5



10 Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I(g) en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

Es otra realización de la presente invención, designada como fenilisotiazoliltriazolopiridinas, el grupo
15 de compuestos de fórmula I en el que el compuesto tiene la fórmula:

20



25

Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I(h) en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

Otra realización de la presente invención es el grupo de compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R⁴ es hidrógeno. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R⁴ es hidrógeno, en combinación con las realizaciones anteriormente citadas de R².

Es otra realización de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R⁴ es R⁹-B-(CH₂)_n- y n es cero. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R⁴ es R⁹-b-(CH₂)_n y n es cero, en combinación con las realizaciones anteriormente citadas de R².

Es otra realización de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R⁴ es R⁹-B-(CH₂)_n- y n es un número entero de uno a seis, más preferiblemente de uno a cinco, más preferiblemente de uno a tres. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R⁴ es R⁹-B-(CH₂)_n- y n es un número entero de uno a seis, más preferiblemente

de uno a cinco, más preferiblemente de uno a tres, en combinación con las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

Es otra realización preferida de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R^4 es $R^9-B-(CH_2)_n-$; n es cero; B es un enlace y R^9 es $R^{13}-(R^{12}CH)_m-$. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R^4 es $R^9-B-(CH_2)_n-$, n es cero y R^9 es $R^{13}-(R^{12}CH)$ en combinación con las realizaciones anteriormente citadas de R^1 . Las realizaciones más preferidas de la invención son los compuestos de fórmula I (y I(c), I(e) y I(f)) en la que R^4 es $R^9-B-(CH_2)_n-$, n es cero, R^9 es $R^{13}-(R^{12}CH)_m-$, m es de uno a seis y R^{12} y R^{13} son ambos hidrógeno.

Es otra realización de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R^4 es $R^9-B-(CH_2)_n-$; n es cero; B es $-(C=O)-(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-$, $-SO_2-(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-(C=O)-(NR^{11})-$ o $-(R^{10}-N)-(C=O)-O-$; y R^9 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y $R^{13}-(R^{12}CH)_m-$; más preferiblemente en el que R^9 es $R^{13}-(R^{12}CH)_m-$; m es 1-6; R^{10} es hidrógeno o metilo; cada R^{12} se selecciona independientemente de los grupos constituidos por hidrógeno o metilo; y R^{13} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo

(C_2-C_6) , fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}) , heterociclilo (C_1-C_{10}) ,
 cicloalquilo (C_3-C_{10}) , hidroxil, alcoxi (C_1-C_6) , perhaloalc xi
 (C_1-C_6) , fenoxi, heteroaril $(C_1-C_{10})-O-$, heterociclil $(C_1-C_{10})-$
 $O-$, cicloalquil $(C_3-C_{10})-O-$, alquil $(C_1-C_6)-S-$, alquil $(C_1-$
 5 $C_6)-SO_2-$, alquil $(C_1-C_6)-NH-SO_2-$, $-NO_2$, amino, alquil $(C_1-$
 $C_6)$ amino, [alquil $(C_1-C_6)]_2$ -amino, alquil $(C_1-C_6)-SO_2-NH-$,
 alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-NH-$, alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-[alquil (C_1-$
 $C_6)-N]-$, fenil- $(C=O)-NH-$, fenil- $(C=O)-[alquil (C_1-C_6)-N]-$,
 alquil $(C_1-C_6)-SO_2-NH$, fenil- SO_2NH- , alquil $(C_1-C_6)-SO_2-$
 10 $[(alquil (C_1-C_6))-N]-$, fenil- $SO_2-[(alquil (C_1-C_6)-N)-$, $-CN$,
 alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-$, fenil- $(C=O)-$, heteroaril $(C_1-C_{10})-$
 $(C=O)-$, heterociclil $(C_1-C_{10})-(C=O)-$, cicloalquil $(C_3-C_{10})-$
 $(C=O)-$, heteroaril $(C_1-C_{10})-NH-(C=O)-$, heterociclil $(C_1-C_{10})-$
 $NH-(C=O)-$, cicloalquil $(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-$, $HO-(C=O)-$, alquil
 15 $(C_1-C_6)-O-(C=O)-$, $H_2N(C=O)-$, alquil $(C_1-C_6)-NH-(C=O)-$,
 $[alquil (C_1-C_6)]_2-N-(C=O)-$, fenil- $NH-(C=O)-$, fenil- $[(alquil$
 $(C_1-C_6))-N]-(C=O)-$, alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-O-$ y fenil- $(C=O)-O$.
 Otras realizaciones de la presente invención incluyen los
 compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h))
 20 en la que R^4 es $R^9-B-(CH_2)_n-$; n es cero; B es $-(C=O)-$
 $(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-$, $-SO_2-(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-(C=O)-(NR^{11})-$ o
 $-(R^{10}-N)-(C=O)-O-$; R^9 es hidrógeno o $R^{13}-(R^{12}CH)_m-$ (más
 preferiblemente en la que R^9 es $R^{13}-(R^{12}CH)_m-$); m es 1-6; R^{10}
 es hidrógeno o metilo; cada R^{12} se selecciona
 25 independientemente de los grupos constituidos por hidrógeno

o metilo; y R^{13} es como se describió anteriormente, en combinación con las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

Es otra realización preferida de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R^4 es $R^9-B-(CH_2)_n-$; n es cero; B es $-(R^{10}-N)-$; R^9 es hidrógeno o $R^{13}-(R^{12}CH)_m-$; m es 1-6; R^{10} es hidrógeno o metilo; R^{12} es hidrógeno o metilo; y R^{13} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxil, alcoxi (C₁-C₆), amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), fenilo, heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀) y cicloalquilo (C₃-C₁₀). Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R^4 es $R^9-B-(CH_2)_n-$; n es cero; B es $-(R^{10}-N)-$; R^9 es hidrógeno o $R^{13}-(R^{12}CH)_m-$; m es 1-6; R^{10} es hidrógeno o metilo; R^{12} es hidrógeno o metilo; y R^{13} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxil, alcoxi (C₁-C₆), amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), fenilo, heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀) y cicloalquilo (C₃-C₁₀), en combinación con las realizaciones anteriormente citadas de R^2 . Las realizaciones más preferidas de la invención son los compuestos de fórmula I (y I(c), I(e) y I(f)) en la que R^4

es $R^9-B-(CH_2)_n-$; n es cero; B es $-(R^{10}-N)-$; R^9 es $R^{13}-(R^{12}CH)_m-$; m es 1-6; y R^{10} , R^{12} y R^{13} son cada uno hidrógeno.

Es otra realización de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R^4 es $R^9-B-(CH_2)_n-$; n es cero; B es un enlace y R^9 se selecciona del grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_1-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}) y cicloalquilo (C_3-C_{10}); pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los sustituyentes R^9 anteriormente citados fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}) y cicloalquilo (C_3-C_{10}) con uno a cuatro restos seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), fenoxi, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, heterocicliil (C_1-C_{10})-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterocicliil (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-,

$\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O})-$, alquil $(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, [alquil $(\text{C}_1-\text{C}_6)]_2-\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, fenil- $\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, fenil-[(alquil $(\text{C}_1-\text{C}_6))-\text{N}]-(\text{C}=\text{O})-$, heteroaril $(\text{C}_1-\text{C}_{10})-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, heterociclil $(\text{C}_1-\text{C}_{10})-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, cicloalquil $(\text{C}_3-\text{C}_{10})-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, alquil $(\text{C}_1-\text{C}_6)-(\text{C}=\text{O})-$
 5 O- y fenil- $(\text{C}=\text{O})-\text{O}$. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R^4 es $\text{R}^9-\text{B}-(\text{CH}_2)_n-$; n es
 cero; B es un enlace y R^9 es como se describió
 10 anteriormente, en combinación con las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

Es otra realización de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R^4 es $\text{R}^9-\text{B}-(\text{CH}_2)_n-$; n es cero; B es $-(\text{C}=\text{O})-(\text{R}^{10}-\text{N})-$, $-(\text{R}^{10}-\text{N})-$, $-\text{SO}_2-(\text{R}^{10}-\text{N})-$, $-(\text{R}^{10}-\text{N})-(\text{C}=\text{O})-(\text{NR}^{11})-$ o
 15 $-(\text{R}^{10}-\text{N})-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$; y R^9 se selecciona del grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$, heteroarilo $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ y cicloalquilo $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$; pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los anteriormente
 citados sustituyentes R^9 fenilo, heteroarilo $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$,
 20 heterociclilo $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ y cicloalquilo $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ con uno a cuatro restos seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6) , alquenilo (C_2-C_6) , alquinilo (C_2-C_6) , perhaloalquilo (C_1-C_6) , fenilo, heteroarilo $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$, heterociclilo $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$, cicloalquilo
 25 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$, hidroxí, alcoxi (C_1-C_6) , perhaloalcoxi (C_1-C_6) ,

fenoxi, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, heterociclíil (C_1-C_{10})-O-,
 cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-
 SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, -NO₂, amino, alquil (C_1-
 C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-,
 5 alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[alquil (C_1-
 C_6)-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6)-N)]-,
 -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C_1-
 C_{10})-(C=O)-, heterociclíil (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil (C_3-
 C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-,
 10 alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-
 NH-(C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, heteroaril
 (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heterociclíil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-,
 cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O- y
 fenil-(C=O)-O. Otras realizaciones de la presente invención
 15 incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e),
 I(f) y I(h)) en la que R⁴ es R⁹-B-(CH₂)_n-; n es cero; B es
 -(C=O)-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-, -SO₂-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-
 (NR¹¹)- o -(R¹⁰-N)-(C=O)-O-; y R⁹ es como se describió
 anteriormente, en combinación con las realizaciones
 20 anteriormente citadas de R².

Es otra realización de la presente invención el grupo
 de compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y
 I(h)) en la que R⁴ es R⁹-B-(CH₂)_n-; n es un número entero de
 uno a seis, más preferiblemente de uno a cinco, más
 25 preferiblemente de uno a tres; B es un enlace y R⁹ se

selecciona del grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_1-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}) y cicloalquilo (C_3-C_{10}); pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los anteriormente citados

5 sustituyentes R^9 fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclil (C_1-C_{10}) y cicloalquilo (C_3-C_{10}) con uno a cuatro restos seleccionados independientemente del grupo constituido por

10 halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), hidroxil, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), fenoxil, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, heterociclil (C_1-C_{10})-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-

15 amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O- y fenil-(C=O)-O. Otras

25 realizaciones de la presente invención incluyen los

compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R^4 es $R^9-B-(CH_2)_n-$; n es un número entero de uno a seis, más preferiblemente de uno a cinco, más preferiblemente de uno a tres; B es un enlace y R^9 es como se describió anteriormente, en combinación con las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

Es otra realización de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R^4 es $R^9-B-(CH_2)_n-$; n es un número entero de uno a seis, más preferiblemente de uno a cinco, más preferiblemente de uno a tres; B es $-(C=O)-(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-$, $-SO_2-(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-(C=O)-(NR^{11})-$ o $-(R^{10}-N)-(C=O)-O-$; y R^9 se selecciona del grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_1-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}) y cicloalquilo (C_3-C_{10}); pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los anteriormente citados sustituyentes R^9 fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}) y cicloalquilo (C_3-C_{10}) con uno a cuatro restos seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), hidroxil, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), fenoxi, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, heterocicliil (C_1-C_{10})-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-

SO_2- , alquil $(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NH}-\text{SO}_2-$, $-\text{NO}_2$, amino, alquil (C_1-C_6) amino, [alquil $(\text{C}_1-\text{C}_6)]_2$ -amino, alquil $(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{SO}_2-\text{NH}-$, alquil $(\text{C}_1-\text{C}_6)-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$, alquil $(\text{C}_1-\text{C}_6)-(\text{C}=\text{O})-[(\text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6))-\text{N}]$ -, fenil- $(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$, fenil- $(\text{C}=\text{O})-[(\text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6))-\text{N}]$ -, $-\text{CN}$, alquil $(\text{C}_1-\text{C}_6)-(\text{C}=\text{O})-$, fenil- $(\text{C}=\text{O})-$, heteroaril $(\text{C}_1-\text{C}_{10})-(\text{C}=\text{O})-$, heterociclíil $(\text{C}_1-\text{C}_{10})-(\text{C}=\text{O})-$, cicloalquil $(\text{C}_3-\text{C}_{10})-(\text{C}=\text{O})-$, $\text{HO}-(\text{C}=\text{O})-$, alquil $(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-$, $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O})-$, alquil $(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, [alquil $(\text{C}_1-\text{C}_6)]_2-\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, fenil- $\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, fenil- $[(\text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{N})]-(\text{C}=\text{O})-$, heteroaril $(\text{C}_1-\text{C}_{10})-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, heterociclíil $(\text{C}_1-\text{C}_{10})-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, cicloalquil $(\text{C}_3-\text{C}_{10})-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$, alquil $(\text{C}_1-\text{C}_6)-(\text{C}=\text{O})-\text{O}$ - y fenil- $(\text{C}=\text{O})-\text{O}$. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R^4 es $\text{R}^9-\text{B}-(\text{CH}_2)_n$ -; n es un número entero de uno a seis, más preferiblemente de uno a cinco, más preferiblemente de uno a tres; B es $-(\text{C}=\text{O})-(\text{R}^{10}-\text{N})-$, $-(\text{R}^{10}-\text{N})-$, $-\text{SO}_2-(\text{R}^{10}-\text{N})-$, $-(\text{R}^{10}-\text{N})-(\text{C}=\text{O})-(\text{NR}^{11})-$ o $-(\text{R}^{10}-\text{N})-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$; y R^9 es como se describió anteriormente, en combinación con las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

Es otra realización de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R^4 es $\text{R}^9-\text{B}-(\text{CH}_2)_n$ -; n es un número entero de uno a seis, más preferiblemente de uno a cinco, más preferiblemente de uno a tres; B es un enlace y R^9 es R^{13} -

$(R^{12}CH)_m-$; m es 1-6; R^{10} es hidrógeno o metilo; cada R^{12} se selecciona independientemente de los grupos constituidos por hidrógeno o metilo; y R^{13} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), fenoxi, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, heterociclil (C_1-C_{10})-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH, fenil-SO₂NH-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-SO₂-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O), heterociclil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O), -HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O- y fenil-(C=O)-O.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R^4 es $R^9-B-(CH_2)_n-$; n es un número entero de uno a seis, más preferiblemente de uno a cinco, más

preferiblemente de uno a tres; B es un enlace, y R^9 es R^{13} - $(R^{12}CH)_m$; m es 1-6; R^{10} es hidrógeno o metilo; cada R^{12} se selecciona independientemente de los grupos constituidos por hidrógeno o metilo; y R^{13} es como se describió
 5 anteriormente, en combinación con las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

Es otra realización de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R^4 es R^9 -B- $(CH_2)_n$ -; n es un número entero de
 10 uno a seis, más preferiblemente de uno a cinco, más preferiblemente de uno a tres; B es -(C=O)-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-, -SO₂-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)- o -(R¹⁰-N)-(C=O)-O-; y R^9 es R^{13} -(R¹²CH)_m-; m es 1-6; R^{10} es hidrógeno o metilo; cada R^{12} se selecciona independientemente de los
 15 grupos constituidos por hidrógeno o metilo; y R^{13} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquil (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), fenilo, heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), hidroxil, alcoxi (C₁-C₆), perhaloalcoxi (C₁-C₆), fenoxil, heteroaril (C₁-C₁₀)-
 20 O-, heterociclílo (C₁-C₁₀)-O-, cicloalquílo (C₃-C₁₀)-O-, alquílo (C₁-C₆)-S-, alquílo (C₁-C₆)-SO₂-, alquílo (C₁-C₆)-NH-SO₂-, -NO₂, amino, alquílo (C₁-C₆)amino, [alquílo (C₁-C₆)]₂-amino, alquílo (C₁-C₆)-SO₂-NH-, alquílo (C₁-C₆)-(C=O)-NH-, alquílo (C₁-C₆)-(C=O)-[(alquílo (C₁-C₆))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-
 25 [(alquílo (C₁-C₆))-N]-, alquílo (C₁-C₆)-SO₂-NH-, fenil-SO₂NH-,

alquil (C_1-C_6)- SO_2 -[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil- SO_2 -[(alquil
 (C_1-C_6))-N]-, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-,
 heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterociclíil (C_1-C_{10})-(C=O)-,
 cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-,
 5 heterociclíil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-
 (C=O), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H_2N (C=O)-, alquil
 (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-
 (C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-
 (C=O)-O- y fenil-(C=O)-O. Otras realizaciones de la
 10 presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y
 I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h)) en la que R^4 es $R^9-B-(CH_2)_n$;
 n es un número entero de uno a seis, más preferiblemente
 de uno a cinco, más preferiblemente de uno a tres; B es
 -(C=O)-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-, - SO_2 -(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-
 15 (NR¹¹)- o -(R¹⁰-N)-(C=O)-O-; y R^9 es $R^{13}-(R^{12}CH)_m$; m es 1-6;
 R¹⁰ es hidrógeno o metilo; cada R¹² se selecciona
 independientemente de los grupos constituidos por hidrógeno
 o metilo; y R¹³ es como se describió anteriormente, en
 combinación con las realizaciones anteriormente citadas de
 20 R².

Es otra realización de la presente invención el grupo
 de compuestos de fórmula I (y I(c) y I(f)) en la que R^7 se
 selecciona del grupo constituido por R¹⁶-alquil (C_1-C_6)-
 (C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-,
 25 heterociclíil (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-,

alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, $H_2N-(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)- y cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-; pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los anteriormente citados sustituyentes R^7 fenil, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo de forma independiente con uno a cuatro restos seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, R^{16} -alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}), fenilo, bencilo, heterociclilo (C_1-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}), alquil (C_1-C_6)- SO_2 -, formilo, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo (C_3-C_{10})-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-O-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-O-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-[alquil (C_1-C_6)-N]-(C=O)-, hidroxil, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, fenoxil, heterociclil (C_1-C_{10})-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-O-, fenil-(C=O)-O-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-O-, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, formamidilo, alquil

$(C_1-C_6)-(C=O)-NH-$, cicloalquil $(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-$, fenil-
 $(C=O)-NH-$, heterociclíil $(C_1-C_{10})-(C=O)-NH-$, heteroaril $(C_1-$
 $C_{10})-(C=O)-NH-$, alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-$,
 5 fenil- $(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-$, alquil $(C_1-C_6)-SO_2NH-$,
 cicloalquil $(C_3-C_{10})-SO_2NH$, fenil- SO_2NH- , heterociclíil $(C_1-$
 $C_{10})-SO_2NH-$ y heteroaril $(C_1-C_{10})-SO_2NH$; pudiendo estar
 opcionalmente sustituidos cada uno de los citados rest s
 fenilo y heteroarilo con uno o dos radicales seleccionados
 independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo
 10 (C_1-C_6) , alcoxí (C_1-C_6) , amino, alquil (C_1-C_6) amino y [alquil
 $(C_1-C_6)]_2$ amino. Son realizaciones más preferidas de la
 presente invención el grupo de compuestos de fórmula I(c)
 en la que R^7 es hidrógeno. Otras realizaciones de la
 presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y
 15 I(c) e I(f)) en la que R^7 es como se definió
 anteriormente, en combinación con cada una de las
 realizaciones anteriormente citadas de R^4 en I(c) y I(f),
 y con cada una de las realizaciones anteriormente citadas
 de R^1 .

20 Es otra realización de la presente invención el grupo
 de compuestos de fórmula I (y I(c) y I(f)) en la que R^7 se
 selecciona del grupo constituido por hidrógeno y fenilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}) ,
 heterociclíilo (C_1-C_{10}) y cicloalquilo (C_3-C_{10}) . Otras
 25 realizaciones de la presente invención incluyen l s

compuestos de fórmula I (y I(c) y I(f)) en la que R' es como se definió anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R⁴ en I(c) y I(f), y con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

Es otra realización preferida de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I (y I(c) y I(f)) en la que R' es R¹⁴-(CR¹⁵H)_p-; p es de uno a seis, preferiblemente de uno a cuatro; y R¹⁴ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo-, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), fenilo, heterociclilo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₁₀), formilo, -CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-(C=O)-, heterociclil (C₁-C₁₀)-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(C=O)-, HO-(C=O)-, R¹⁶-alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-O-(C=O)-, heterociclil (C₁-C₁₀)-O-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, R¹⁶-alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-, fenil-NH-(C=O), heterociclil (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, fenil-[alquil (C₁-C₆)-N]-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-[alquil (C₁-C₆)-N]-(C=O)-, heterociclil (C₁-C₁₀)-[alquil (C₁-C₆)-N]-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-[alquil (C₁-C₆)-N]-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-[alquil (C₁-C₆)-N]-(C=O)-, hidroxil, R¹⁶-alcoxi (C₁-C₆), perhaloalcoxi (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₁₀)-O-, fenoxi,

heterociclil (C_1-C_{10})-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, R^{16} -alquil
 (C_1-C_6)-(C=O)-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-O-, fenil-(C=O)-
 O-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-
 O-, amino, R^{16} -alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amin ,
 5 formamidilo, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquil (C_3 -
 C_{10})-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-NH-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-
 NH-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-NH-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-
 [alquil (C_1-C_6)-N]-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, R^{16} -
 alquil (C_1-C_6)-SO₂NH-, cicloalquil (C_3-C_{10})-SO₂NH-, fenil-
 10 SO₂NH-, heterociclil (C_1-C_{10})-SO₂NH- y heteroaril (C_1-C_{10})-
 SO₂NH-; pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno
 de los anteriormente citados sustituyentes R^{14} fenilo,
 heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo de forma
 independiente con uno a cuatro restos seleccionados
 15 independientemente del grupo constituido por halo-, R^{16} -
 alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6),
 perhaloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}), fenilo,
 bencilo, heterociclilo (C_1-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}), alquil
 (C_1-C_6)-SO₂-, formilo, -CN, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-,
 20 cicloalquilo (C_3-C_{10})-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heterociclil (C_1 -
 C_{10})-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil
 (C_1-C_6)-O-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heterociclil
 (C_1-C_{10})-O-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-,
 R^{16} -alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-,
 25 fenil-NH-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroaril

- $(C_1-C_{10})-NH-(C=O)-$, $[alquil (C_1-C_6)]_2-N-(C=O)-$, fenil- $[(alquil (C_1-C_6))_2-N]-(C=O)-$, hidroxil, R^{16} -alcoxi (C_1-C_{10}) , perhaloalcoxi (C_1-C_6) , cicloalquil $(C_3-C_{10})-O-$, fenoxil, heterociclicil $(C_1-C_{10})-O-$, heteroaril $(C_1-C_{10})-O-$, R^{16} -alquil
5 $(C_1-C_6)-(C=O)-O-$, cicloalquil $(C_3-C_{10})-(C=O)-O-$, fenil- $(C=O)-O-$, heterociclicil $(C_1-C_{10})-(C=O)-O-$, heteroaril $(C_1-C_{10})-(C=O)-O-$, $-NO_2$, amino, R^{16} -alquil (C_1-C_6) amino, $[alquil (C_1-C_6)]_2$ amino, formamidilo, R^{16} -alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-NH-$, cicloalquil $(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-$, fenil- $(C=O)-NH-$,
10 heterociclicil $(C_1-C_{10})-(C=O)-NH-$, heteroaril $(C_1-C_{10})-(C=O)-NH-$, R^{16} -alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))_2-N]-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))_2-N]-(C=O)-SO_2NH-$, cicloalquil $(C_3-C_{10})-SO_2NH-$, fenil- SO_2NH- , heterociclicil $(C_1-C_{10})-SO_2NH-$ y heteroaril $(C_1-C_{10})-SO_2NH-$; pudiendo estar
15 opcionalmente sustituidos cada uno de los citados restos fenilo y heteroarilo con uno o dos radicales seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6) , alcoxi (C_1-C_6) , amino, alquil (C_1-C_6) amino o $[alquil (C_1-C_6)]_2$ -amino;
20 cada R^{15} se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo-, alquilo (C_1-C_6) , alquenilo (C_2-C_6) , perhaloalquilo (C_1-C_6) , $HO-(C=O)-$, alquil $(C_1-C_6)-O-(C=O)-$, $H_2N-(C=O)-$, alquil $(C_1-C_6)-NH-(C=O)-$, $[alquil (C_1-C_6)]_2-N-(C=O)-$, hidroxil, alcoxi (C_1-C_6) , perhaloalcoxi (C_1-C_6) ,
25 C_6 , amino, alquil (C_1-C_6) amino, $[alquil (C_1-C_6)]_2$ amino,

formamidilo y alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-; y

5 cada R^{16} se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H_2N -(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, hidroxil, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂amino, formamidilo y alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-. Otras realizaciones de la presente invención
10 incluyen los compuestos de fórmula I (y I(c) y I(f)) en la que R^7 es como se definió anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^4 en I(c) y I(f) anteriormente citadas y con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^1 .

15 Es una realización más preferida de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I (y I(c) y I(f)) en la que R^7 es $R^{14}-(CR^{15}H)_p$; p es de uno a seis, preferiblemente de uno a cuatro; R^{14} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}), fenilo, heterociclilo (C_1-C_{10}),
20 heteroarilo (C_1-C_{10}), HO-(C=O)-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H_2N -(C=O)-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, fenil-NH-(C=O), heterociclil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-
25 (C=O)-, hidroxil, R^{16} -alcoxi (C_1-C_6), fenoxil, amino, R^{16} -alquil

(C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, R¹⁶-alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-; pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los anteriormente citados sustituyentes R¹⁴ fenilo, heterocíclico, heteroarilo o cicloalquilo de forma independiente con uno a cuatro restos seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, R¹⁶-alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-SO₂-, formilo, -CN, R¹⁶-alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, R¹⁶-alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, hidroxilo, R¹⁶-alcoxi (C₁-C₁₀), perhaloalcoxi (C₁-C₆), R¹⁶-alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, amino, R¹⁶-alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, formamido, R¹⁶-alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-, R¹⁶-alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[alquil (C₁-C₆)-N]- y R¹⁶-alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-;

cada R¹⁵ se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo-, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), perhaloalcoxi (C₁-C₆), amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, formamido y alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-; no pudiendo ser distintos de hidrógeno más de dos de los citados grupos R¹⁵; y

cada R¹⁶ se selecciona independientemente del grupo

constituido por hidrógeno, halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), HO- ($C=O$)-, alquil (C_1-C_6)-O- ($C=O$)-, H_2N - ($C=O$)-, alquil (C_1-C_6)-NH- ($C=O$)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N- ($C=O$)-, hidroxí, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- ($C=O$)-O-, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂amino, formamidilo y alquil (C_1-C_6)- ($C=O$)-NH-. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(c) y I(f)) en la que R⁷ es como se definió anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones de R⁴ en I(c) y I(f) y con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

Es una realización más preferida de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I(c) en la que R⁷ es R¹⁴-(CR¹⁵H)_p-; p es de uno a cuatro; R¹⁴ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquenilo (C_2-C_6), HO- ($C=O$)-, alquil (C_1-C_3)-O- ($C=O$)-, H_2N - ($C=O$)-, alquil (C_1-C_3)-NH- ($C=O$)-, [alquil (C_1-C_2)]₂-N- ($C=O$)-, hidroxí, alcoxi (C_1-C_3), amino, alquil (C_1-C_4)amino, [alquil (C_1-C_4)]₂-amino y alquil (C_1-C_3)- ($C=O$)-NH-; y cada R¹⁵ se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_2), hidroxí y amino. Son compuestos más preferidos de fórmula I(c) aquellos compuestos en los que el peso molecular combinado de los sustituyentes R⁴ y R⁷ es inferior a 100 UMA.

Es otra realización de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I (y I(b)) en la que R⁵ es hidrógeno. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula (I (y I(b))) en la que
5 R⁵ es hidrógeno, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

Es otra realización preferida de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I (y I(b)) en la que R⁵ es heterociclilo (C₁-C₁₀) o heteroarilo (C₁-C₁₀); pudiendo
10 estar opcionalmente sustituidos cada uno de los sustituyentes heterociclilo y heteroarilo anteriormente citados de forma independiente con uno a cuatro restos seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil
15 (C₁-C₆)-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)- y [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(b)) en la que R⁵ es el citado heterociclilo (C₁-C₁₀) o heteroarilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituidos, en
20 combinación con cada uno de las realizaciones anteriormente citadas de R². Los compuestos heterocíclicos más preferidos son pirrolidinilo, piperidinilo y azetidinilo.

Es otra realización preferida de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I (y I(b)) en la que R⁵
25 es R¹⁴-(CHR¹⁵)_p-; p es 1-6; y R¹⁴ se selecciona del grupo

constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}), fenil, heterociclilo (C_1-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}), fenil-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, fenil-SO₂-, H₂N-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, fenil-NH-SO₂-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, R¹⁶-alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-O-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-[N-alquil (C_1-C_6)]-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, hidroxil, R¹⁶-alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, fenoxil, heterociclil (C_1-C_{10})-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, R¹⁶-alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-O-, fenil-(C=O)-O-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-O-, -NO₂, amino, R¹⁶-alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂amino, formamidilo, R¹⁶-alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-NH-, R¹⁶-alquil (C_1-C_6)-SO₂NH-, cicloalquil (C_3-C_{10})-SO₂NH-, fenil-SO₂NH-, heterociclil (C_1-C_{10})-SO₂NH- y heteroaril (C_1-C_{10})-SO₂NH; pudiendo estar opcionalmente

sustituidos cada uno de los anteriormente citados
sustituyentes R^{16} fenilo, heterociclilo, heteroarilo
cicloalquilo de forma independiente con uno a cuatro rest s
seleccionados independientemente del grupo constituido p r
5 halo-, R^{16} -alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-
 C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}), fenilo,
bencilo, heterociclilo (C_1-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}), alquil
(C_1-C_6)- SO_2 -, formilo, -CN, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-,
cicloalquilo (C_3-C_{10})-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heterociclil (C_1-
10 C_{10})-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil
(C_1-C_6)-O-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heterociclil
(C_1-C_{10})-O-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N -(C=O)-,
 R^{16} -alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-,
fenil-NH-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroaril
15 (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-[(alquil
(C_1-C_6))-N]-(C=O)-, hidroxil, R^{16} -alcoxi (C_1-C_{10}),
perhaloalcoxi (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, fenoxil,
heterociclil (C_1-C_{10})-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, R^{16} -alquil
(C_1-C_6)-(C=O)-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-O-, fenil-(C=O)-
20 O-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-
O-, -NO₂, amino, R^{16} -alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-
 C_6)]₂amino, formamidilo, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-,
cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-NH-,
heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-
25 NH-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-

(C=O)-[alquil (C₁-C₆)-N]-, R¹⁶-alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-,
cicloalquil (C₃-C₁₀)-SO₂NH, fenil-SO₂NH-, heterociclil (C₁-
C₁₀)-SO₂NH- y heteroaril (C₁-C₁₀)-SO₂NH; y pudiendo estar
5 fenilo y heteroarilo con uno o dos radicales seleccionados
independientemente de halo-, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆),
amino, alquil (C₁-C₆)amino y [alquil (C₁-C₆)]₂-amino. Otras
realizaciones de la presente invención incluyen los
compuestos de fórmula I (y I(b)) en la que R⁵ es el citado
10 R¹⁴-(CHR¹⁵)_p-, p es 1-6; y R¹⁴ es como se definió
anteriormente, en combinación con cada una de las
realizaciones anteriormente citadas de R¹.

Es otra realización preferida de la presente invención
el grupo de compuestos de fórmula I (y I(b)) en la que R⁵
15 es R¹⁴-(CHR¹⁵)_p-, p es 1-6; y R¹⁴ se selecciona del grupo
constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-
C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), fenilo, heterociclilo (C₁-C₁₀),
heteroarilo (C₁-C₁₀), HO-(C=O)-, R¹⁶-alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-,
H₂N-(C=O)-, R¹⁶-alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-,
20 heterociclil (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-,
fenil-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-, hidroxil, R¹⁶-alcoxi (C₁-
C₆), fenoxi, amino, R¹⁶-alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-
C₆)]₂amino, R¹⁶-alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-; pudiendo estar
25 citados sustituyentes R¹⁴ fenilo, heterociclilo, heteroaril

o cicloalquilo de forma independiente con uno a cuatro
restos seleccionados independientemente del grupo
constituido por halo-, R^{16} -alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6),
alquino (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-
5 SO_2 -, formilo, -CN, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, HO-(C=O)-,
alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H_2N -(C=O)-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-NH-
(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, hidroxí, R^{16} -alcoxi (C_1-
 C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-,
amino, R^{16} -alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂amin ,
10 formamidilo, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-
(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]- y R^{16} -alquil (C_1-C_6)- SO_2NH -;

cada R^{15} se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno, halo-, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6),
perhaloalquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-
15 (C=O)-, H_2N -(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-
 C_6)]₂-N-(C=O)-, hidroxí, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-
 C_6), amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂amino,
formamidilo y alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-; no pudiendo ser
distintos de hidrógeno más de dos de los citados grupos R^{15} ;
20 y

cada R^{16} se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno, halo-, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6),
alquino (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), HO-
(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H_2N -(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-
25 NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, hidroxí, alcoxi (C_1-

C₆), perhaloalcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, -NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amin, formamidilo y alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen el grupo de compuestos de fórmula I (y I(b)) en la que R⁵ es el citado R¹⁴-(CHR¹⁵)_p-, p es 1-6; y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son como se definieron anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

Son una realización más preferida de la presente invención el grupo de compuestos de fórmula I (e I(b)) en la que R⁵ es R¹⁴-(CHR¹⁵)_p-, p es 1-6; y R¹⁴ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquenoilo (C₂-C₄), heterociclilo (C₁-C₁₀), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₃)-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₃)-NH-(C=O)-, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₃), amino, alquil (C₁-C₃)amino y [alquil (C₁-C₄)]₂-amino; y cada R¹⁵ se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₃), perhaloalcoxi (C₁), amino, alquil (C₁-C₂)amino, [alquil (C₁-C₂)]₂-amino, formamidilo y alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-; no pudiendo ser más de dos de los citados grupos R¹⁵ distintos de hidrógeno.

Es otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d), I(g)) en la que R⁶ es hidrógeno. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a),

I(b), I(d), I(g)) en la que R^6 es hidrógeno, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^4 en I(a), las realizaciones de R^5 en I(b) o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

5 Es otra realización de la presente invención los grupos de compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d), I(g)) en la que R^6 es $R^9-B-(CH_2)_n-$, y n es cero. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d), I(g)) en la
10 que R^6 es $R^9-B-(CH_2)_n-$ y n es cero, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^4 en I(a), las realizaciones de R^5 en I(b) o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

 Es otra realización de la presente invención el grupo
15 de compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d), I(g)) en la que R^6 es $R^9-B-(CH_2)_n-$ y n es un número entero de uno a seis, preferiblemente de uno a cinco, más preferiblemente de uno a tres. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d),
20 I(g)) en la que R^6 es $R^9-B-(CH_2)_n-$ y n es un número entero de uno a cinco, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^4 en I(a), las realizaciones de R^5 en I(b) o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

25 Es otra realización preferida de la presente invención

el grupo de compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d), I(g)) en la que R^6 es $R^9-B-(CH_2)_n-$; n es cero; B es un enlace y R^9 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, $-CF_3$, $-CN$, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10})

5 cicloalquilo (C_3-C_{10}); pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de los anteriormente citados heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}) y cicloalquilo (C_3-C_{10}) con uno a tres restos seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo

10 (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-,

15 alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[alquil (C_1-C_6)-N]-, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)- y alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a),

20 I(b), I(d), I(g)) en la que R^6 es $R^9-B-(CH_2)_n-$ y n es cero; B es un enlace y R^9 es como se definió anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones de R^4 en I(a) anteriormente citadas, las realizaciones de R^5 en I(b) o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de

25 R^1 .

Es otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d), I(g)) en la que R^6 es $R^9-B-(CH_2)_n-$; n es cero; B es $-(C=O)-NR^{10}-$, $-(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-SO_2-$, $-(R^{10}-N)-(C=O)-$, $>C=O$, $-O-(C=O)$, $-SO_2-$
 5 $(NR^{10})-$, $-(R^{10}N)-(C=O)-(NR^{11})-$; y

R^9 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, cicloalquilo (C_3-C_{10}) o fenilo; pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de los anteriormente citados fenil y cicloalquilo (C_3-C_{10}) con uno a tres restos seleccionad s
 10 independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenoilo (C_2-C_6), alquinoilo (C_2-C_6), perhaloalquil (C_1-C_6), hidroxil, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)- SO_2- , alquil (C_1-C_6)-NH-
 15 SO_2- , $-NO_2$, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂- amino, alquil (C_1-C_6)- SO_2 -NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[alquil (C_1-C_6)-N]-, $-CN$, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, $HO-(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, $H_2N(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)- y alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-. Otras realizaciones de la presente
 20 invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d), I(g)) en la que R^6 es $R^9-B-(CH_2)_n-$ y n es cero; B es $-(C=O)-NR^{10}-$, $-(R^{10}-N)-$, $-(R^{10}-N)-SO_2-$, $-(R^{10}-N)-(C=O)-$, $>C=O$, $-O-(C=O)$, $-SO_2-(NR^{10})-$, $-(R^{10}N)-(C=O)-(NR^{11})$; y R^9 es como se definió anteriormente, en combinación con cada una
 25 de las realizaciones anteriormente citadas de R^4 en I(a),

las realizaciones de R^5 en I(b) o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

Es otra realización preferida de la presente invención los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d), I(g)) en la que R^6 es $R^7-B-(CH_2)_n-$; n es cero; B es $-(C=O)-NR^{10}-$, $-(R^{10}-N)-$, $>C=O$, $-O-(C=O)-$, $-(R^{10}N)-(C=O)-$ o $-(R^{10}N)-(C=O)-(NR^{11})-$; R^9 es $R^{13}-(R^{12}CH)_m-$; m es 1-6; R^{10} es hidrógeno o metilo; R^{12} es hidrógeno o metilo; y R^{13} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), amino, alquil (C_1-C_6) amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, fenil-SO₂NH-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-[N-alquil (C_1-C_6)]-, fenil-SO₂-[N-alquil (C_1-C_6)]-, hidroxil, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), fenoxil, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, heterociclil (C_1-C_{10})-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6) amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[N-alquil (C_1-C_6)]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[N-alquil (C_1-C_6)]-, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-,

[alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[N-(alquil (C₁-C₆))]- (C=O)-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O- y fenil-(C=O)-O-. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d),
 5 y I(g)) en la que R⁶ es R⁹-B-(CH₂)_n-; n es cero; B es -(C=O)-NR¹⁰-, -(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-SO₂-, -(R¹⁰-N)-(C=O), >C=O, -O-(C=O)-, -SO₂-(NR¹⁰), -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)-; y R⁹ es R¹³-(R¹²CH)_m-; m es 1-6; R¹⁰ es hidrógeno o metilo; R¹² es hidrógeno o metilo; y R¹³ es como se describió
 10 anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R⁴ en I(a), las realizaciones de R⁵ en I(b) o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

Es otra realización preferida de la presente invención los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d), I(g)) en
 15 la que R⁶ es R⁹-B-(CH₂)_n-; n es cero; B es -(R¹⁰-N)-; R⁹ es hidrógeno o R¹³-(R¹²CH)_m-; m es 1-6; R¹⁰ es hidrógeno o metilo; R¹² es hidrógeno o metilo; y R¹³ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo,
 20 alcoxi (C₁-C₆), amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), fenilo, heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀) y cicloalquilo (C₃-C₁₀). Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d)
 25 y I(g)) en la que R⁶ es R⁹-B-(CH₂)_n- y n es cero; B es

- (R¹⁰-N)-; R⁹ es hidrógeno o R¹³-(R¹²CH)_m-; m es 1-6; R¹⁰ es hidrógeno o metilo; R¹² es hidrógeno o metilo; y R¹³ es como se definió anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R⁴ en I(a), las realizaciones de R⁵ en I(b) o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

Es otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula I (y I(b), I(d) y I(g)) en la que R⁶ es R⁹-B-(CH₂)_n-; n es de uno a seis, preferiblemente de uno a cuatro; B es -(C=O)-NR¹⁰-, -(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-(C=O) o -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)-; R⁹ es R¹³-(R¹²CH)_m-; m es 1-6; R¹⁰ es hidrógeno o metilo; R¹² es hidrógeno o metilo; y R¹³ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), fenilo, heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, fenil-SO₂NH-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-[N-alquilo (C₁-C₆)]-, fenil-SO₂-[N-alquilo (C₁-C₆)]-, hidroxil, alcoxi (C₁-C₆), perhaloalcoxi (C₁-C₆), fenoxil, heteroaril (C₁-C₁₀)-O-, heterociclil (C₁-C₁₀)-O-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-O-, alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-NH-SO₂-, -NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, -CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, fenil-

(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-(C=O)-, heterociclíil (C₁-C₁₀)-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-, heterociclíil (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-NH-(C=O), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O- y fenil-(C=O)-O. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d) y I(g)) en la que R⁶ es R⁹-B-(CH₂)_n-; n es de uno a cuatro; B es -(C=O)-NR¹⁰-, -(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-(C=O) o -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)-; R⁹ es R¹³-(R¹²CH)_m-; m es 1-6; R¹⁰ es hidrógeno o metilo; R¹² es hidrógeno o metilo; y R¹³ es como se definió anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R⁴ en I(a), las realizaciones de R⁵ en I(b) o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de (R³),.

Es otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d) y I(g)) en la que R⁶ es R⁹-B-(CH₂)_n-; n es un número entero de uno a seis, más preferiblemente de uno a cinco, más preferiblemente de uno a tres; B es un enlace, y R⁹ se selecciona del grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido, heterociclílo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₁₀) y cicloalquilo (C₃-C₁₀); pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los anteriormente citados sustituyentes R⁹ fenilo,

heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}) y cicloalquil (C_3-C_{10}) con uno a cuatro restos seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), perhaloalquil (C_1-C_6), fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), hidróxi, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), fenoxi, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, heterociclil (C_1-C_{10})-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O- y fenil-(C=O)-O. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d) y I(g)) en la que R⁶ es R⁹-B-(CH₂)_n-; n es un número entero de uno a seis, más preferiblemente de uno a cinco, más preferiblemente de uno a tres; B es un enlace y R⁹ es como se describió anteriormente, en combinación con cada una de

las realizaciones anteriormente citadas de R^4 en I(a), las realizaciones de R^5 en I(b) o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

Es otra realización de la presente invención los
 5 compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d) y I(g)) en la que R^6 es $R^9-B-(CH_2)_n-$; n es un número entero de uno a seis, más preferiblemente de uno a cinco, más preferiblemente de uno a tres; B es $-(C=O)-(R^{10}N)-$, $-(R^{10}N)-$, $-SO_2-(R^{10}N)-$, $-(R^{10}N)-(C=O)-(NR^{11})-$ o $-(R^{10}N)-(C=O)-O-$; y R^9 se selecciona
 10 del grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_1-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}) y cicloalquil (C_3-C_{10}); pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los anteriormente citados sustituyentes R^9 fenil, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}) y cicloalquilo
 15 (C_3-C_{10}) con uno a cuatro restos seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), hidroxil, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi
 20 (C_1-C_6), fenoxil, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, heterociclil (C_1-C_{10})-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6) amino, μ [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, -fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-

N)-, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril
 (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil
 (C_3-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-,
 $H_2N(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-
 5 (C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-,
 heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-NH-
 (C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-
 O- y fenil-(C=O)-O. Otras realizaciones de la presente
 invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a),
 10 I(b), I(d) y I(g)) en la que R^6 es $R^9-B-(CH_2)_n$; n es un
 número entero de uno a seis, más preferiblemente de uno a
 cinco, más preferiblemente de uno a tres; B es -(C=O)-(R¹⁰-
 N)-, -(R¹⁰-N)-, -SO₂-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)- o -(R¹⁰-
 N)-(C=O)-O-; y R^9 es como se describió anteriormente, en
 15 combinación con cada una de las realizaciones anteriormente
 citadas de R^4 en I(a), las realizaciones de R^5 en I(b) o con
 cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

Es otra realización de la presente invención el grupo
 de los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(d) y I(g))
 20 en la que R^6 es $R^9-B-(CH_2)_n$; n es un número entero de uno a
 seis, más preferiblemente de uno a cinco, más
 preferiblemente de uno a tres; B es un enlace, y R^9 es $R^{13}-$
 ($R^{12}CH$)_m-; m es 1-6; R^{10} es hidrógeno o metilo; cada R^{12} se
 selecciona independientemente de los grupos constituidos
 25 por hidrógeno o metilo; y R^{13} se selecciona del grupo

constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6),
 fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}),
 cicloalquilo (C_3-C_{10}), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi
 (C_1-C_6), fenoxi, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, heterociclíl (C_1-C_{10})-
 5 O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-
 SO_2 -, alquil (C_1-C_6)-NH- SO_2 -, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)-
 amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)- SO_2 -NH-,
 alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-
 10 N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-
 N]-, alquil (C_1-C_6)- SO_2 -NH-, fenil- SO_2 -NH-, alquil (C_1-C_6)- SO_2 -
 [(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil- SO_2 -[(alquil (C_1-C_6))-N]-,
 -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-
 (C=O)-, heterociclíl (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-
 (C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heterociclíl (C_1-C_{10})-
 15 NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, HO-(C=O)-,
 alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-,
 [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil
 (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O- y fenil-(C=O)-O.
 Otras realizaciones de la presente invención incluyen los
 20 compuestos de fórmula I (y I(a), I(c), I(e), I(f) y I(h))
 en la que R^6 es $R^9-B-(CH_2)_n$; n es un número entero de uno
 a seis, más preferiblemente de uno a cinco, más
 preferiblemente de uno a tres; B es -(C=O)-(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-
 N)-, - SO_2 -(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)- o -(R¹⁰-N)-(C=O)
 25 -O-; R⁹ es R¹³-(R¹²CH)_m; m es 1-6; R¹⁰ es hidrógeno o metilo;

cada R^{12} se selecciona independientemente de los grupos constituidos por hidrógeno o metilo; y R^{13} es como se describió anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^4 en I(a), las realizaciones de R^5 en I(b) o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

Es otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula I en la que s es un número entero de cero a cuatro, y cada R^3 se selecciona independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), fenoxi, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, heterociclil (C_1-C_{10})-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-NH-

(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)- y alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) y I(g)) en la que R^3 es como se describió
5 anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^6 , las realizaciones de R^7 , las realizaciones de R^4 , las realizaciones de R^5 o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

10 Es otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula I en la que s es un número entero de cero a cuatro, y cada R^3 se selecciona independientemente del grupo constituido por halo-, -CN, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6) y perhaloalquilo (C_1-C_6).
15 Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) y I(g)) en la que R^3 es como se definió anteriormente, con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^6 , las realizaciones de R^7 , las realizaciones de R^4 , las
20 realizaciones de R^5 o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

Es otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula I en la que s es un número entero de
25 cero a cuatro, y cero, uno o dos de R^3 se seleccionan independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo

(C₁-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₆), hidroxí, alcoxi (C₁-C₆), perhaloalcoxi (C₁-C₆), amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, -CN y H₂N(C=O)-. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) y I(g)) en la que R³ es como se definió anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R⁶, las realizaciones de R⁷, las realizaciones de R⁴, las realizaciones de R⁵ o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

Es otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula I en la que s es un número entero de cero a cuatro, y uno de R³ se selecciona del grupo constituido por fenilo, heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀) y cicloalquilo (C₃-C₁₀). Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) y I(g)) en la que R³ es como se definió anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R⁶, las realizaciones de R⁷, las realizaciones de R⁴, las realizaciones de R⁵ o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

Es otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula I en la que s es un número entero de cero a cuatro, y uno de R³ se selecciona del grupo

constituido por hidroxil, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), fenoxi, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, heterociclíil (C_1-C_{10})-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-SO₂- y alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) y I(g)) en la que R³ es como se definió anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R⁶, las realizaciones de R⁷, las realizaciones de R⁴, las realizaciones de R⁵ o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

Es otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula I en la que s es un número entero de cero a cuatro, y uno de R³ se selecciona del grupo constituido por amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-(C=O)-NH- y fenil-(C=O)-[N-alquil (C_1-C_6)]-. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) y I(g)) en la que R³ es como se definió anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R⁶, las realizaciones de R⁷, las realizaciones de R⁴, las realizaciones de R⁵ o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

Es otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula I en la que s es un número entero de cero a cuatro, y uno de R^3 se selecciona del grupo constituido por alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-$, fenil- $(C=O)-$,
5 heteroaril $(C_1-C_{10})-(C=O)-$, heterociclil $(C_1-C_{10})-(C=O)-$, cicloalquil $(C_3-C_{10})-(C=O)-$, heteroaril $(C_1-C_{10})-NH-(C=O)-$, heterociclil $(C_1-C_{10})-NH-(C=O)-$, cicloalquil $(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-$, $HO-(C=O)-$, alquil $(C_1-C_6)-O-(C=O)-$, $H_2N(C=O)-$, alquil $(C_1-C_6)-NH-(C=O)-$, [alquil $(C_1-C_6)]_2-N-(C=O)-$, fenil-
10 $NH-(C=O)-$, fenil-[(alquil $(C_1-C_6))-N]-(C=O)-$ y alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-O-$. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) y I(g)) en la que R^3 es como se definió anteriormente, en combinación con cada una de las
15 realizaciones anteriormente citadas de R^6 , las realizaciones de R^7 , las realizaciones de R^4 , las realizaciones de R^5 o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

Es otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula I en la que s es un número entero de
20 cero a tres y cada R^3 se selecciona independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6) , perhaloalquilo (C_1-C_6) , hidroxil, alcoxi (C_1-C_6) , perhaloalcoxi (C_1-C_6) , $-NO_2$, amino, alquil (C_1-C_6) amino, [alquil $(C_1-C_6)]_2$ -amino, $-CN$ y
25 $H_2N(C=O)-$. Otras realizaciones de la presente invención

incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) y I(g)) en la que R³ es como se definió anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R⁶, las realizaciones de R⁷, las realizaciones de R⁴, las realizaciones de R⁵ o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

Es otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula I en la que s es un número entero de cero a dos y cada R³ se selecciona independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C₁-C₆), perhaloalquil (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), perhaloalcoxi (C₁-C₆) y -CN. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) y I(g)) en la que R³ es como se definió anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R⁶, las realizaciones de R⁷, las realizaciones de R⁴, las realizaciones de R⁵ o con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R².

Es otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula I en la que s es un entero de cero a tres, y cada R³ se selecciona independientemente del grupo constituido por fluoro, cloro y metilo. Otras realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I (y I(a), I(b), I(c), I(d), I(e),

I(f) y I(g)) en la que R^3 es como se definió anteriormente, en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas de R^6 , las realizaciones de R^7 , las realizaciones de R^4 , las realizaciones de R^5 o con cada una
5 de las realizaciones anteriormente citadas de R^2 .

Son ejemplos de los compuestos específicos preferidos de fórmula I los siguientes:

- 3-Isopropil-6-(4-feniloxazol-5-il) - [1,2,4] triazolo-
[4,3-a]piridina;
- 10 3-etil-6-(4-m-toliloxazol-5-il) - [1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
- 3-ciclopropil-6-[4-(4-fluorofenil)oxazol-5-il] -
[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
- 3-ciclobutil-6-[4-(4-fluorofenil)oxazol-5-il] -
15 [1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
- 3-ciclobutil-6-(4-feniloxazol-5-il) - [1,2,4] triazolo-
[4,3-a]piridina;
- 3-ciclopropil-6-(4-feniloxazol-5-il) - [1,2,4] triazolo-
[4,3-a]piridina;
- 20 3-etil-6-(4-feniloxazol-5-il) - [1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
- 3-etil-6-[4-(4-fluorofenil)oxazol-5-il] - [1,2,4] -
triazolo[4,3-a]piridina;
- 6-[4-(4-fluorofenil)oxazol-5-il]-3-isopropil-[1,2,4] -
25 triazolo[4,3-a]piridina;

3-ciclobutil-6-(4-m-toliloxazol-5-il) - [1,2,4] triazol -
[4,3-a]piridina;

3-isopropil-6-(4-m-toliloxazol-5-il) - [1,2,4] triazol -
[4,3-a]piridina;

5 6-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)oxazol-5-il]-3-isopropil-
[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;

3-ciclopropil-6-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)oxazol-5-
il]-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;

6-[4-(4-fluorofenil)oxazol-5-il]-3-fenil-[1,2,4]-
10 triazolo[4,3-a]piridina;

3-isopropil-6-(2-metil-4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]piridina; y

6-[4-(4-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il]-3-isopropil-
[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina.

15 Otros compuestos triazolopiridina específicos de
fórmula I incluyen los siguientes:

6-[3-(4-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-3-
isopropil-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;

3-difluorometil-6-(4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4]-
20 triazolo[4,3-a]piridina;

3-isoxazol-5-il-6-(4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]piridina;

6-(4-feniloxazol-5-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-
[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;

25 6-[3-(4-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-3-fenil-

- [1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
6-[4-(2,4-difluorofenil)oxazol-5-il]-3-isopropil-
- [1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
6-[4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il]-3-isopropil-
- 5 [1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
6-[4-(2,4-difluorofenil)tiazol-5-il]-3-isopropil-
- [1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
6-[3-(2,4-difluorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-3-
- 10 isopropil-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
6-[3-(2,4-difluorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-3-
- fenil-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
[3-(4-fluorofenil)-4-(3-isopropil-[1,2,4] triazolo[4,3-
- a]piridin-6-il)isoxazol-5-il]metanol;
- [4-(4-fluorofenil)-5-(3-isopropil-[1,2,4] triazolo[4,3-
- 15 a]piridin-6-il)oxazol-2-il]metanol;
- [4-(2,4-difluorofenil)-5-(3-isopropil-[1,2,4] triazolo-
- [4,3-a]piridin-6-il)oxazol-2-il]metanol;
- 6-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)oxazol-5-il]-3-isopropil-
- [1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
- 20 6-[5-(2,4-difluorofenil)-3H-imidazol-4-il]-3-
- isopropil-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
- 6-[5-(4-fluorofenil)-3H-imidazol-4-il]-3-isopropil-
- [1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
- 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-imidazol-4-il]-3-
- 25 isopropil-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;

- 6- [5- (4-fluorofenil) -3-pirrolidin-3-il-3H-imidazol-4-il] -3-isopropil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 6- [4- (4-fluorofenil) -2-metiloxazol-5-il] -3-fenil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 5 6- [5- (4-fluoro-3-metilfenil) -3H-imidazol-4-il] -3-fenil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 6- [4- (4-fluoro-3-metilfenil) oxazol-5-il] -3-fenil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 6- [3- (2,4-difluorofenil) -5-metil-1H-pirazol-4-il] -3-
10 isopropil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 6- [3- (4-fluorofenil) -5-metil-1H-pirazol-4-il] -3-fenil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 6- [3- (4-fluorofenil) -5-metil-1H-pirazol-4-il] -3-isopropil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 15 6- [4- (3,4-difluorofenil) oxazol-5-il] -3-isopropil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 6- [5- (3,4-difluorofenil) -3H-imidazol-4-il] -3-isopropil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 6- [5- (3,4-difluorofenil) -3-metil-3H-imidazol-4-il] -3-
20 isopropil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 6- [5- (2,4-difluorofenil) -2-metil-3H-imidazol-4-il] -3-isopropil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 6- [3-azetidin-3-il-5- (4-fluorofenil) -3H-imidazol-4-il] -3-isopropil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 25 6- [4- (2,4-difluorofenil) -2-metiltiazol-5-il] -3-

isopropil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;

6- [4- (4-clorofenil) oxazol-5-il] -3-isopropil- [1,2,4] -
triazolo [4,3-a] piridina;

5 6- [4- (3-clorofenil) oxazol-5-il] -3-isopropil- [1,2,4] -
triazolo [4,3-a] piridina;

6- [5- (4-clorofenil) -3H-imidazol-4-il] -3-isopropil-
[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;

6- [4- (3-fluorofenil) oxazol-5-il] -3-isopropil- [1,2,4] -
triazolo [4,3-a] piridina;

10 6- [5- (4-fluorofenil) -2-piperidin-4-il-3H-imidazol-4-
il] -3-fenil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;

amida del ácido 2- [4- (4-fluorofenil) -5- (3-fenil-
[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-il) -1H-imidazol-2-
il] etanosulfónico;

15 amida del ácido 4- (4-fluorofenil) -5- (3-isopropil-
[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-il) -1H-imidazol-2-
carboxílico;

ácido 4- (4-fluorofenil) -5- (3-fenil- [1,2,4] triazolo-
[4,3-a] piridin-6-il) -1H-imidazol-2-carboxílico;

20 6- [5- (4-fluorofenil) -1H-imidazol-4-il] -3-fenil-
[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;

3-isopropil-6- (5-m-tolil-1H-imidazol-4-il) - [1,2,4] -
triazolo [4,3-a] piridina;

25 3-fenil-6- (5-m-tolil-1H-imidazol-4-il) - [1,2,4] -
triazolo [4,3-a] piridina;

- 6- [5- (4-fluorofenil) -3-pirrolidin-3-il-3H-imidazol-4-il] -3-fenil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 6- [5- (4-fluorofenil) -2-metil-1H-imidazol-4-il] -3-fenil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 5 3-isopropil-6- (3-pirrolidin-3-il-5-m-tolil-3H-imidazol-4-il) - [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 3-isopropil-6- (2-metil-5-m-tolil-1H-imidazol-4-il) - [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 10 6- [5- (4-fluorofenil) -2-pirazin-2-il-1H-imidazol-4-il] -3-isopropil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- N- [4- (4-fluorofenil) -5- (3-isopropil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-il) -1H-imidazol-2-il] acetamida;
- N- [4- (4-fluorofenil) -5- (3-fenil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-il) -1H-imidazol-2-il] acetamida;
- 15 3-isopropil-6- (2-pirazin-2-il-5-m-tolil-1H-imidazol-4-il) - [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- N- [5- (3-isopropil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-il) -4-m-tolil-1H-imidazol-2-il] acetamida;
- N- [5- (3-fenil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-il) -4-m-tolil-1H-imidazol-2-il] acetamida;
- 20 6- [5- (4-fluorofenil) -2-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il] -3-isopropil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 3-isopropil-6- (2-piperidin-4-il-5-m-tolil-3H-imidazol-4-il) - [1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina;
- 25 6- [3- (4-fluorofenil) isotiazol-4-il] -3-isopropil-

- [1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-4-(3-isopropil-
[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-6-il) isotiazol-5-carboxílico ;
6-[3-(4-fluorofenil) isotiazol-4-il]-3-fenil-[1,2,4]-
5 triazolo[4,3-a]piridina;
6-[3-(4-fluorofenil)-5-metilisotiazol-4-il]-3-
isopropil-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
3-(2-clorofenil)-6-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-
il]-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
10 4-[3-(2-clorofenil)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-6-
il]-5-(4-fluorofenil)-2H-pirazol-3-ilamina;
3-(2-clorofenil)-6-(3-m-tolil-1H-pirazol-4-il)-
[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;
4-[3-(2-clorofenil)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-6-
15 il]-5-m-tolil-2H-pirazol-3-ilamina;
éster etílico del ácido {6-[3-(4-fluorofenil)-1H-
pirazol-4-il]-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-3-il}acético;
éster etílico del ácido {6-[5-amino-3-(4-fluorofenil)-
1H-pirazol-4-il]-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-3-il}-
20 acético;
N-etil-2-{6-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-
[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-3-il}acetamida;
2-{6-[5-amino-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-
[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-3-il}-N-etilacetamida;
25 6-[3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]-3-fenil-

[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;

5- (3-clorofenil) -4- (3-fenil- [1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-6-il) -2H-pirazol-3-ilamina;

5 6- [3- (3-clorofenil) -1H-pirazol-4-il] -3-isopropil-
[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;

5- (3-clorofenil) -4- (3-isopropil- [1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-6-il) -2H-pirazol-3-ilamina;

6- [3- (4-fluorofenil) -1H-pirazol-4-il] -3-isopropil-
[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;

10 5- (4-fluorofenil) -4- (3-isopropil- [1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-6-il) -2H-pirazol-3-ilamina;

N- [5- (4-fluorofenil) -4- (3-isopropil- [1,2,4] triazolo-
[4,3-a]piridin-6-il) -2H-pirazol-3-il] -N',N'-dimetiletano-
1,2-diamina;

15 2- [3- (4-fluorofenil) -4- (3-isopropil- [1,2,4] triazolo-
[4,3-a]piridin-6-il)pirazol-1-il] -N,N-dimetilacetamida;

6- [3- (4-clorofenil) -1H-pirazol-4-il] -3-isopropil-
[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;

20 6- [3- (4-fluorofenil) -1H-pirazol-4-il] -3-fenil-
[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;

5- (4-fluorofenil) -4- (3-fenil- [1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-6-il) -2H-pirazol-3-ilamina;

6- [3- (2,4-difluorofenil) -1H-pirazol-4-il] -3-fenil-
[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;

25 5- (2,4-difluorofenil) -4- (3-fenil- [1,2,4] triazolo[4,3-

a]piridin-6-il)-2H-pirazol-3-ilamina;

2-[3-(4-fluorofenil)-4-(3-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)pirazol-1-il]-N,N-dimetilacetamida;

5 6-[3-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-3-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;

2-[3-(2,4-difluorofenil)-4-(3-fenil-[1,2,4]triazol-[4,3-a]piridin-6-il)pirazol-1-il]-N,N-dimetilacetamida;

6-[4-(3-fluorofenil)oxazol-5-il]-3-fenil-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina;

10 éster etílico de ácido [6-(4-m-toliloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]acético;

3-(2-clorofenil)-6-(4-m-toliloxazol-5-il)-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina; y

15 3-fenil-6-(4-m-toliloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina.

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en la fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos se han reemplazado por un átomo con una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{33}S , ^{18}F y ^{36}Cl ,

20

25

respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los profármacos de éstos y las sales farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos o de los citados profármacos que contienen los isótopos anteriormente citados y/u otros isótopos de otros átomos, están contemplados dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejidos de fármaco y/o sustrato. El tritio, es decir, ^3H , y el carbono 14, es decir, ^{14}C , son isótopos particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una ~~asemivida~~ *semivida* *in vivo* aumentada o escasos requisitos de dosificación y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula I de esta invención y los profármacos de estos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos y preparaciones que siguen, sustituyendo por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente asequible su correspondiente reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento para tratamiento profiláctico o terapéutico de cualquier estado patológico en un humano, u otro mamífero, que esté potenciado o causado por una producción excesiva o no regulada de citoquina por las células de dichos mamíferos, tales como pero sin limitación, monocitos y/o macrófagos.

Los compuestos de fórmula (I) son capaces de inhibir citoquinas proinflamatorias, tales como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF, y son por tanto útiles en terapia. La IL-1, IL-6, IL-8 y TNF afectan a una amplia variedad de células y tejidos, y estas citoquinas, así como otras citoquinas derivadas de leucocitos, son importantes y críticos mediadores inflamatorios de una amplia variedad de estados y afecciones patológicas. La inhibición de estas citoquinas proinflamatorias es beneficiosa en el control, la reducción y el alivio de muchos de estos estados patológicos.

Consiguientemente, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad mediada por citoquina que comprende administrar una cantidad que interfiere con citoquinas de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de inhibir a proteínas proinflamatorias inducibles, tales como

COX-2, también designadas con muchos otros nombres, tales como prostaglandina endoperóxido sintasa 2 (PGHS-2), y son por tanto útiles en terapia. Estos mediadores lipídicos proinflamatorios de la ruta de la ciclooxigenasa (COX) están producidos por la enzima inducible COX-2. Por lo tanto, la regulación de COX-2, que es la responsable de estos productos derivados del ácido araquidónico, tales como las prostaglandinas, afecta a una amplia variedad de células y tejidos. La expresión de COX-1 no está afectada por los compuestos de fórmula (I). Esta inhibición selectiva de COX-2 se acepta que alivia o evita la susceptibilidad ulcerogénica asociada a la inhibición de COX-1, inhibiendo así las prostaglandinas esenciales para los efectos citoprotectores. Así, la inhibición de estos mediadores proinflamatorios es beneficiosa en el control, la reducción y el alivio de muchos de estos estados patológicos. Lo más importante, estos mediadores inflamatorios, en particular las prostaglandinas, se han implicado en el dolor, tal como en la sensibilización de los receptores del dolor, o en el edema. Este aspecto del control del dolor incluye por tanto el tratamiento de dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor del cáncer y dolor artrítico. Los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, son útiles en terapia en un humano, u otro mamífero, mediante la inhibición de

la síntesis de la enzima COX-2.

175

Consiguientemente, la presente invención proporciona un procedimiento de inhibición de la síntesis de COX-2 que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La presente invención proporciona también un procedimiento de tratamiento en un humano, u otro mamífero, mediante la inhibición de la síntesis de la enzima COX-2.

En particular, los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, son útiles en la terapia de cualquier estado patológico en un humano u otro mamífero que esté potenciado o causado por una producción excesiva o no regulada de IL-1, IL-8 o TNF por las células de dichos mamíferos, tales como, pero sin limitación, monocitos y/o macrófagos.

Consiguientemente, en otro aspecto, esta invención se refiere a un procedimiento de inhibición de la producción de IL-1 en un mamífero necesitado de ello, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Existen muchos estados patológicos en los que está implicada una producción excesiva o no regulada de IL-1 en la potenciación y/o causa de la enfermedad. Éstos incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, meningitis, apoplejía

isquémica y hemorrágica, trauma neuronal/daño cerebral cerrado, apoplejía, endotoxemia y/o síndrome del choque tóxico, otros estados patológicos inflamatorios agudos o crónicos tales como la reacción inflamatoria inducida por endotoxinas o enfermedad del intestino inflamado, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, esclerosis múltiple, caquexia, resorción ósea, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, gota, artritis traumática, artritis de rubeola y sinovitis aguda. Evidencias recientes ligan también la actividad de L-1 a diabetes, enfermedad de células β pancreáticas y enfermedad de Alzheimer.

El uso de un inhibidor de P38 para el tratamiento de estados patológicos mediados por P38 puede incluir, pero sin limitación, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple, etc. En un aspecto adicional, esta invención se refiere a un procedimiento de inhibición de la producción de TNF en un mamífero necesitado de ello, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

La producción excesiva o no regulada de TNF se ha implicado en la mediación o potenciación de una serie de enfermedades, que incluyen la artritis reumatoide,

espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis Gram negativa, síndrome del choque tóxico, síndrome de la dificultad respiratoria del adult ,
5 apoplejía, malaria cerebral, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea tales como osteoporosis, daño por reperfundición cardíaca, cerebral y renal, reacción del
10 hospedador frente al injerto, rechazos de aloinjertos, fiebres y mialgias debidas a infecciones tales como la gripe (incluyendo las formas inducidas por VIH), malaria cerebral, meningitis, apoplejía isquémica y hemorrágica, caquexia derivada de infección o malignidad, caquexia
15 derivada del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), SIDA, ARC (complejo relacionado con el SIDA), formación de queloides, formación de tejido cicatricial, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y piresis.

20 Los compuestos de fórmula (I) son útiles también en el tratamiento de infecciones virales, en las que dichos virus sean sensibles a la estimulación por el TNF o desencadenen la producción de TNF in vivo. Los virus contemplados para tratamiento en la presente descripción
25 son aquellos que producen TNF como resultado de la

infección, o aquellos que son sensibles a la inhibición directa o indirectamente, tal como mediante una replicación reducida, por los compuestos inhibidores de TNF de fórmula (I). Dichos virus incluyen, pero sin limitación, VIH-1, 5 VIH-2 y VIH-3, citomegalovirus (CMV), gripe, adenovirus y el grupo de herpesvirus, tales como, pero sin limitación, herpes zóster y herpes simplex. Consiguientemente, en un aspecto adicional, esta invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un mamífero aquejado por 10 el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz inhibidora de TNF de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse 15 también en asociación con el tratamiento veterinario de l s mamíferos distintos de los humanos, que necesiten la inhibición de la producción de TNF. Las enfermedades mediadas por TNF a tratar en los animales incluyen estados patológicos: tales como los indicados anteriormente, pero 20 en particular infecciones virales. Los ejemplos de dichos virus incluyen, pero sin limitación, infecciones por lentivirus tales como virus de la anemia infecciosa equina, virus de la artritis caprina, infecciones por virus visna o virus maedi o retrovirus, tales como, pero sin 25 limitación, virus de la inmunodeficiencia felina (VIF),

virus de la inmunodeficiencia bovina o virus de la inmunodeficiencia canina u otras infecciones retrovirales.

Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse también por vía tópica en el tratamiento de estados
5 patológicos tópicos mediados o potenciados por una producción excesiva de citoquinas, tales como la IL-1 o el TNF respectivamente, tales como articulaciones inflamadas, eczema, dermatitis de contacto, psoriasis y otras afecciones inflamatorias de la piel, tales como quemaduras
10 de sol; afecciones inflamatorias del ojo, incluyendo conjuntivitis; piresis, dolor y otras afecciones asociadas con la inflamación. También la enfermedad periodontal se desarrolla por producción de citoquinas, tanto tópica como sistémicamente. Por tanto, el uso de compuestos de fórmula
15 (I) para controlar la inflamación asociada a la producción de citoquinas en dichas enfermedades orales tales como gingivitis y periodontitis es otro aspecto de la presente invención.

Se ha mostrado también que los compuestos de fórmula
20 (I) inhiben la producción de IL-8 (interleuquina 8, NAP). Consiguientemente, en un aspecto adicional, esta invención se refiere a un procedimiento de inhibición de la producción de IL-8 en un mamífero necesitado de ello, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad
25 eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable de este.

Existen muchos estados patológicos en los que está implicada una producción excesiva o no regulada de IL-8 en la potenciación y/o causa de la enfermedad. Estas enfermedades tales como la psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, daño por reperusión cardiaca y renal, síndrome de la dificultad respiratoria del adulto, trombosis y glomerulonefritis, se caracterizan por una infiltración masiva de neutrófilos. Todas estas enfermedades están asociadas a una producción de IL-8 aumentada, que es la responsable del quimiotactismo de los neutrófilos en el sitio inflamatorio. En contraposición con otras citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF y IL-6), la IL-8 tiene la propiedad única de potenciar el quimiotactismo y la activación de neutrófilos. Por tanto, la inhibición de la producción de IL-8 conduciría a una reducción directa de la infiltración de neutrófilos.

Los compuestos de fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir una citoquina, en particular IL-1, IL-6, IL-8 o TNF, de modo que se regula el descenso hasta los niveles normales, o en algunos casos a niveles por debajo de lo normal, de manera que se mejora o previene el estado patológico. En el contexto de la presente invención, los niveles anormales de IL-1, IL-6, IL-8 o TNF constituyen por ejemplo: (i) niveles de IL-1,

IL-6, IL-8 o TNF libre (no unida a células) superiores o iguales a 1 picogramo por ml; (ii) cualquier IL-1, IL-6, IL-8 o TNF asociada a células; o (iii) la presencia del ARNm de la IL-1, IL-6, IL-8 o TNF por encima de los niveles
5 basales en las células o tejidos en los que se producen, respectivamente, la IL-1, IL-6, IL-8 o TNF.

El descubrimiento de que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de citoquinas, específicamente de IL-1, IL-6, IL-8 y TNF, está basado en los efectos de los compuestos
10 de fórmula (I) sobre la producción de IL-1, IL-8 y TNF en ensayos *in vitro*, que se describen en la presente descripción o que son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Como se utiliza en la presente descripción, el término
15 "inhibir la producción de IL-1 (IL-6, IL-8 o TNF)" representa :

a) una reducción de los niveles *in vivo* excesivos de citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8 o TNF) en un humano a niveles normales o por debajo de lo normal mediante la
20 inhibición: de la liberación *in vivo* de la citoquina por todas las células, incluyendo pero sin limitación, monocitos o macrófagos;

b) una regulación por descenso, a nivel genómico, de los niveles excesivos de citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8
25 o TNF) *in vivo* en un humano, hasta niveles normales o por

debajo de lo normal;

c) una regulación por descenso mediante la inhibición de la síntesis directa de la citoquina (IL-1, IL-6, IL-8 o TNF) como un suceso postraducciona hasta
5 niveles normales o por debajo de lo normal; o

d) una regulación por descenso, a nivel traducciona, de los niveles excesivos de citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF) *in vivo* hasta niveles normales a por debajo de lo normal, en un humano.

10 Como se utiliza en la presente descripción, el término "enfermedad o estado patológico mediado por TNF" se refiere a cualquiera y a todos los estados patológicos en los que el TNF desempeña un papel, bien mediante la producción del TNF mismo, o bien causando el TNF que se libere otra
15 monoquina, tal como, pero sin limitación, la IL-1, IL-6 o IL-8. Un estado patológico en el que, por ejemplo, la IL-1 es el componente principal, y cuya producción o acción se potencia, o se secreta en respuesta al TNF, se consideraría por tanto un estado patológico mediado por TNF.

20 Como se utiliza en la presente descripción, el término "citoquina" se refiere a cualquier polipéptido segregado que afecta a las funciones de las células y que es una molécula que modula las interacciones entre células en la respuesta inmune, inflamatoria o hematopoyética. Una
25 citoquina incluye, pero sin limitación, monoquinas y

linfoquinas, independientemente de qué células las produzcan. Por ejemplo, se representa una monoquina como producida y secretada por una célula mononuclear, tal como un macrófago y/o monocito. Sin embargo, muchas otras

5 células producen también monoquinas, tales como las células asesinas naturales, fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliales, astrocitos cerebrales, células del estroma de la médula ósea, queratinocitos de la epidermis y linfocitos B. Las linfoquinas se representan generalmente

10 como producidas por las células linfocitarias. Los ejemplos de citoquinas incluyen, pero sin limitación, la interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 8 (IL-8), factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) y factor beta de necrosis tumoral (TNF- β).

15 Como se utiliza en la presente descripción, el término "que interfiere con las citoquinas" o "cantidad supresora de citoquina" representa una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) que causará una reducción en los niveles *in vivo* de citoquina hasta niveles normales o por

20 debajo de lo normal, cuando se administre a un paciente para el tratamiento de un estado patológico que está potenciado o causado por una producción excesiva o no regulada de citoquina.

Como se utiliza en la presente descripción, la

25 citoquina representada en la frase "inhibición de una

citoquina para uso en el tratamiento de un humano infectado por VIH" es una citoquina que está implicada en (a) la iniciación y/o mantenimiento de la activación de células T y/o la expresión génica y/o la replicación del VIH
5 mediada por células T activadas y/o (b) cualquier problema asociado a enfermedades mediadas por citoquinas, tales como caquexia o degeneración muscular.

Dado que el TNF- β (también conocido como linfotoxina) tiene una estrecha homología estructural con el TNF- α
10 (también conocido como caquectina), y puesto que cada uno induce respuestas biológicas similares y se une al mismo receptor celular, ambos TNF- α y TNF- β están inhibidos por los compuestos de la presente invención, y por ello se representan colectivamente en la presente descripción como
15 "TNF", a menos que se distingan específicamente en otra parte.

Se ha identificado un miembro relativamente nuevo de la familia de MAP quinasas, denominado alternativamente CSBP, P38 o RK en varios laboratorios [véase Lee et al.,
20 Nature, vol. 300, n(72), 739-746 (1994)]. Se ha observado la activación de esta proteína quinasa mediante fosforilación dual en diferentes sistemas celulares tras la estimulación con un amplio espectro de estímulos, tales como estrés fisicoquímico y tratamiento con
25 lipopolisacárido o citoquinas proinflamatorias tales como

interleuquina 1 y factor de necrosis tumoral. Los inhibidores de la biosíntesis de citoquina de la presente invención, los compuestos de fórmula (I), se ha determinado que son inhibidores potentes y selectivos de la actividad de la CSBP/P38/RK quinasa. Estos inhibidores son de ayuda en la determinación de la implicación de las rutas de señalización en las respuestas inflamatorias. En particular, puede preverse una ruta definitiva de transducción de señal por la acción de un lipopolisacárido en la producción de citoquina en macrófagos. Además de aquellas enfermedades ya enumeradas en la presente descripción, están incluidas también el tratamiento de la apoplejía, trauma neuronal/daño cerebral en el SNC, daño por reperfusión cardíaca, cerebral y renal, trombosis, glomerulonefritis, diabetes y tratamiento de células pancreáticas β , esclerosis múltiple, degeneración muscular, eczema, psoriasis, quemaduras del sol y conjuntivitis.

Posteriormente, se ensayó la actividad antiinflamatoria de los inhibidores de citoquina en una serie de modelos animales. Se seleccionaron sistemas de modelo que fueran relativamente insensibles a los inhibidores de ciclooxigenasa, para revelar sólo las actividades de los agentes supresores de citoquinas. Los inhibidores exhibieron una actividad significativa en muchos de tales estudios *in vivo*. Lo más notable fue su

eficacia en el modelo de artritis inducida por colágeno y en la inhibición de la producción de TNF en el modelo de choque endotóxico. En este último estudio, la reducción en el nivel plasmático de TNF se correlacionaba con la supervivencia y la protección frente a la mortalidad relacionada con el choque endotóxico. Era además de gran importancia la eficacia del compuesto en la inhibición de la resorción ósea en un sistema de cultivo de órganos de huesos largos fetales en rata. Griswold et al., (1988), Arthritis Rheum., 31:1406-1412; Badger et al., (1989), Circ. Shock 27, 51-61, Votta et al., (1994), in vitro. Bone 15, 533-538; Lee et al., (1993), B. Ann. N.Y. Acad. Sci., 696, 149-170.

Se reconoce también que tanto la IL-6 como IL-8 se producen durante las infecciones por rinovirus (HRV), y que contribuyen a la patogénesis del resfriado común y a la exacerbación del asma asociada a la infección por HRV (Turner et al., (1998), Clin. Infec. Dis., vol, 26, pág. 840; Teren et al., (1997), Am. J. Respir. Crit. Care Med., vol, 155, pág. 1362; Grunberg et al., (1997), Am. J. Respir. Crit. Care Med., vol, 156, pág. 609 y Zhu et al., J. Clin. Invest. (1996), vol. 97, pág. 421). Se ha demostrado también *in vitro* que la infección de células epiteliales pulmonares por HRV da como resultado la producción de IL-6 y IL-8 (Subauste et al., J. Clin.

Invest. (1995), vol. 96, pág. 549). Las células epiteliales representan el sitio primario de infección de HRV. P r tanto, otro aspecto de la presente invención es un procedimiento de tratamiento para reducir la inflamación asociada a la infección por rinovirus, no necesariamente un efecto directo del virus mismo.

Otro aspecto de la presente invención implica el nuev uso de estos inhibidores de P38/citoquina para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o proliferativas o angiogénicas crónicas que están causadas por una angiogénesis excesiva o inapropiada.

Las enfermedades crónicas que tienen un componente angiogénico inapropiado son diversas neovascularizaciones oculares, tales como la retinopatía diabética y la degeneración macular. Otras enfermedades crónicas que tienen una proliferación excesiva o aumentada de los vasos son el crecimiento de los tumores y la metástasis, aterosclerosis y ciertas afecciones artríticas. Por lo tanto, los inhibidores de citoquinas serán útiles en el bloqueo del componente angiogénico de estos estados patológicos.

El término "proliferación excesiva o aumentada de los vasos, angiogénesis inapropiada", como se utiliza en la presente descripción, incluye, pero sin limitación, enfermedades que se caracterizan por hemangiomas y

enfermedades oculares.

El término "angiogénesis inapropiada", como se utiliza en la presente descripción, incluye, pero sin limitación, enfermedades que se caracterizan por una proliferación vesicular con proliferación del tejido acompañante, tal como ocurre en el cáncer, metástasis, artritis y aterosclerosis.

Esta invención comprende también procedimientos de tratamiento o prevención de enfermedades que pueden tratarse o prevenirse mediante la inhibición de ERK/MAP en un mamífero, preferiblemente un humano, que comprenden la administración al citado mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

Consiguientemente, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad mediada por la P38 quínasa en un mamífero necesitado de ello, preferiblemente un humano, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Las enfermedades mediadas por la P38 preferidas para tratamiento incluyen, pero sin limitación, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, gota, artritis reumática, artritis de rubeola y sinovitis aguda, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, sepsis, choque séptico, choque

endotóxico, sepsis Gram negativa, síndrome del choque tóxico, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, apoplejía isquémica y hemorrágica, trauma neuronal/daño cerebral cerrado, asma, síndrome de la dificultad respiratoria en
5 del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, malaria cerebral, meningitis, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, osteoporosis, reestenosis, daño por reperfusión cardíaca, daño por reperfusión
10 cerebral y renal, insuficiencia renal crónica, trombosis, glomerulonefritis, diabetes, retinopatía diabética, degeneración macular, reacción del hospedador frente al injerto, rechazos de aloinjertos, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa,
15 enfermedades neurodegenerativas, esclerosis múltiple, degeneración muscular, retinopatía diabética, degeneración macular, crecimiento tumoral y metástasis, enfermedades angiogénicas, infección por rinovirus, enfermedades orales tales como gingivitis y periodontitis, eczema, dermatitis
20 de contacto, psoriasis, quemaduras del sol y conjuntivitis.

El término "tratar", como se utiliza en la presente descripción, se refiere a revertir, aliviar, inhibir la progresión de o prevenir la dolencia o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicha
25 dolencia o afección. El término "tratamiento", como se

utiliza en la presente descripción, se refiere al acto de tratar, como se ha definido "tratar" inmediatamente antes.

Esta invención comprende también composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una afección
5 seleccionada del grupo constituido por artritis, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis de rubeola y sinovitis aguda, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, sepsis, choque séptico, choque
10 endotóxico, sepsis Gram negativa, síndrome del choque tóxico, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, trauma neuronal, asma, síndrome de la dificultad respiratoria del adulto, malaria cerebral, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de
15 resorción ósea, osteoporosis, reestenosis, daño por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, glomerulonefritis, diabetes, reacción del hospedador frente al injerto, rechazos de aloinjertos, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa,
20 esclerosis múltiple, degeneración muscular, eczema, dermatitis de contacto, psoriasis, quemaduras del sol o choque de la conjuntivitis en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en dicho tratamiento, y un vehículo
25 farmacéuticamente aceptable.

Esta invención comprende también composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una afección que puede tratarse mediante la inhibición de la ERK/MAP quinasa en un mamífero, incluyendo un humano, que comprenden una
5 cantidad de compuesto de la reivindicación 1 eficaz en dicho tratamiento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención comprende también composiciones farmacéuticas par el tratamiento de una afección que puede
10 tratarse mediante la inhibición de la P38 quinasa en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de compuesto de la reivindicación 1 eficaz en dicho tratamiento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención comprende también composiciones
15 farmacéuticas que contienen profármacos de los compuestos de la fórmula I. Los compuestos de fórmula I con grupos amino, amido, hidroxí o ácido carboxílico libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo aminoacídico, o una cadena
20 polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos aminoacídicos están unidos covalentemente mediante enlaces peptídicos a los grupos amino, hidroxí o ácido carboxílico libres de los compuestos de fórmula I. Los residuos aminoacídicos incluyen los 20 aminoácidos de
25 origen natural designados habitualmente por símbolos de

tres letras, e incluyen también la 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos incluyen también compuestos en los que los carbonatos, carbamatos, amidas y alquilésteres están unidos covalentemente a los sustituyentes anteriores de fórmula I mediante el carbono carbonilo de la cadena lateral del profármaco.

10 La invención comprende también composiciones de liberación sostenida.

Un conocedor de la técnica observará que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de un diverso conjunto de enfermedades. Un conocedor de la técnica observará también que, cuando se utilizan los compuestos de la invención en el tratamiento de una enfermedad específica, los compuestos de la invención pueden combinarse con los diversos agentes terapéuticos existentes utilizados para esa enfermedad.

20 Para el tratamiento de la artritis reumatoide, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes tales como inhibidores de TNF- α , tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (tales como Remicade, CDP-870 y D₂E₇) y moléculas de inmunoglobulina para el receptor de TNF (tales como Enbrel^(R)), inhibidores de COX-2 (tales como

25

celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib), metotrexato en dosis bajas, lefunomide, hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse también en combinación con los agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de la osteoartritis. Los agentes adecuados para utilizar en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos estándar (en adelante AINE) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno; fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona; pirazolonas tales como fenilbutazona; salicilatos tales como aspirina; inhibidores de COX-2 tales como celocoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib; analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticosteroides y ácidos hialurónicos, tales como hyalgan y synvisc.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en combinación con agentes anticancerosos tales como endostatina y angiostatina, o fármacos citotóxicos tales como adriamicina, daunomicina, cis-platino, etopósido, taxol, taxotere y alcaloides, tales como vincristina, inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de VegF y antimetabolitos tales como metotrexato.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse también en combinación con agentes antivirales, tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y compuestos antiinfecciosos tales como Valant.

5 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en combinación con agentes cardiovasculares tales como bloqueantes de los canales del calcio; agentes reductores del nivel de lípidos tales como estatinas; fibratos; beta-bloqueantes; inhibidores de ACE;
10 antagonistas del receptor de angiotensina 2 e inhibidores de la agregación plaquetaria.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en combinación con agentes del SNC, tales como antidepresivos (tales como sertralina); fármacos
15 antiparkinsonianos (tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex; inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina; inhibidores de COMT tales como Tasmar, inhibidores de A-2; inhibidores de la recaptación de dopamina; antagonistas de NMDA; agonistas de nicotina;
20 agonistas de dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal); y fármacos anti-Alzheimer tales como donepezilo, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

Los compuestos de la presente invención pueden
25 utilizarse también en combinación con agentes para la

osteoporosis, tales como roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax; y agentes inmunosupresores tales como FK-506 y rapamicina.

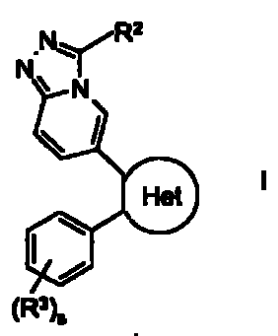
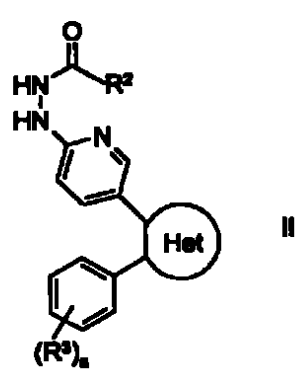
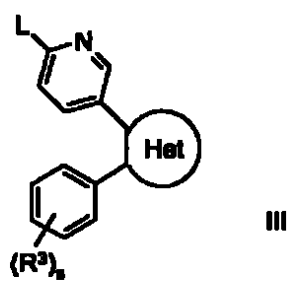
5

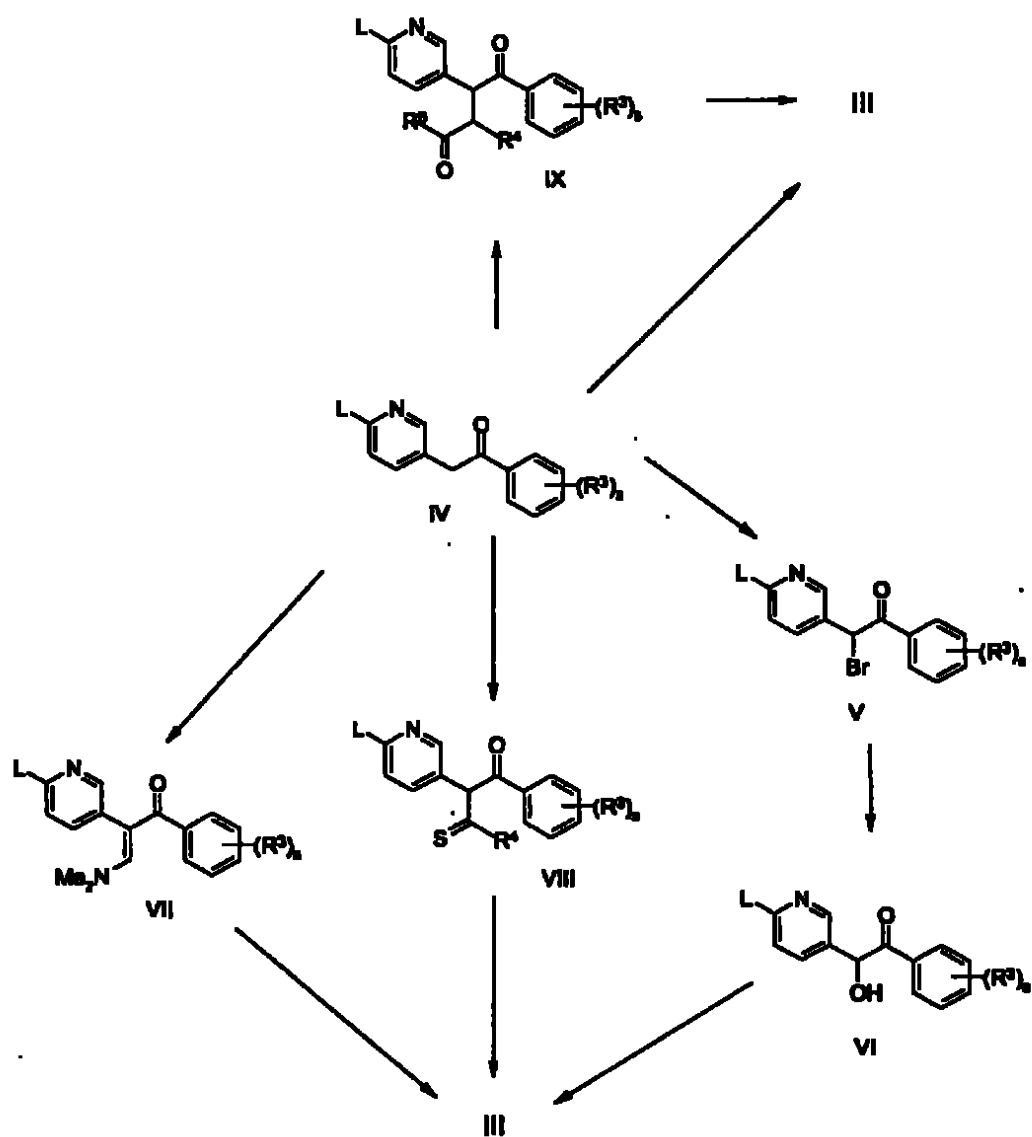
Descripción detallada de la invención

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse según los siguientes esquemas de reacción y discusión. A menos que se indique otra cosa, m, n, p, s, B, R¹ a R¹⁶ y Het y la fórmula estructural I en los esquemas de reacción y discusión siguientes son como se definieron anteriormente.

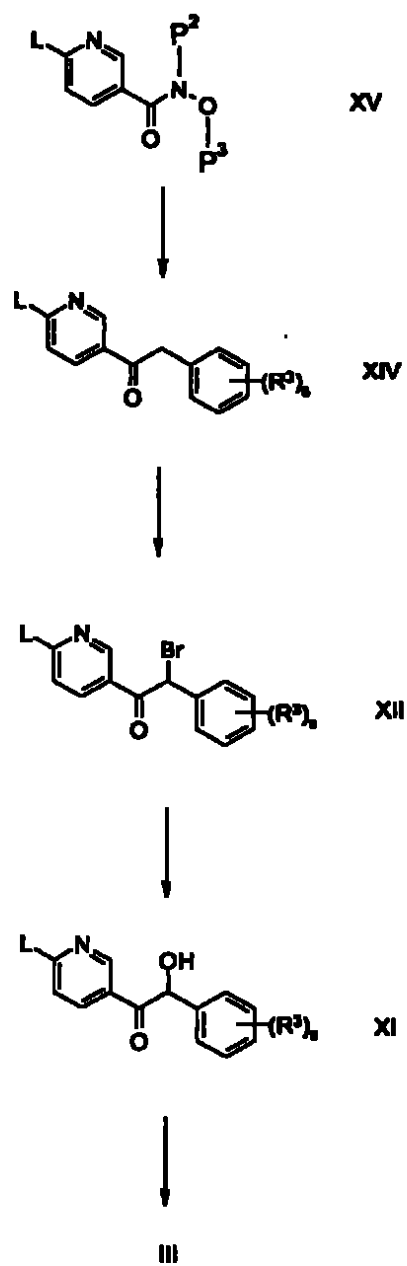
10

Esquema 1

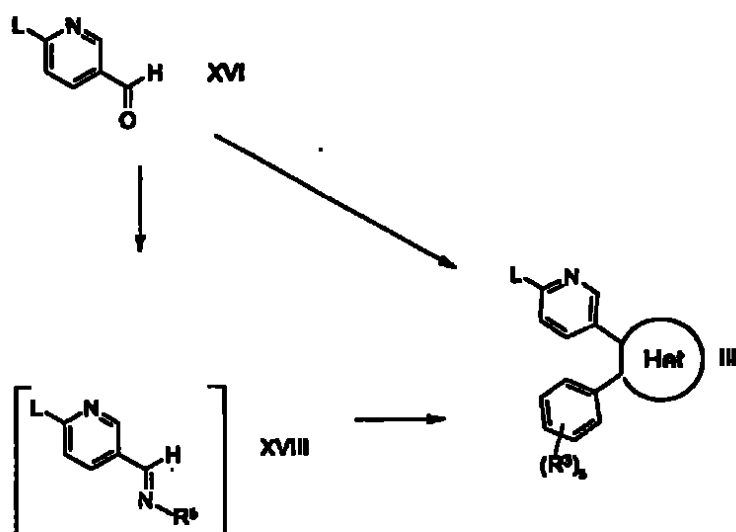


Esquema 2

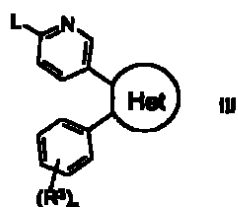
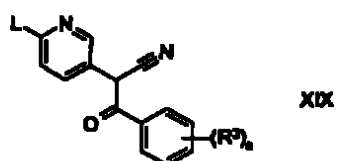
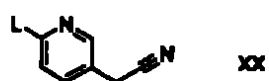
129

Esquema 3

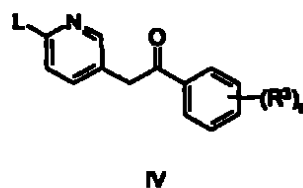
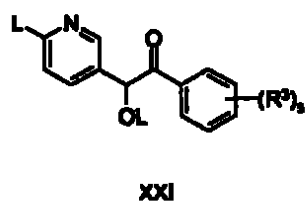
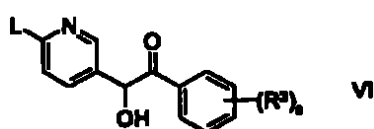
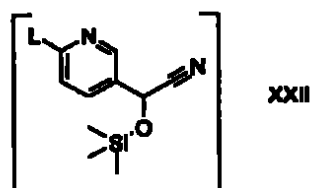
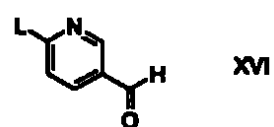
130

Esquema 4

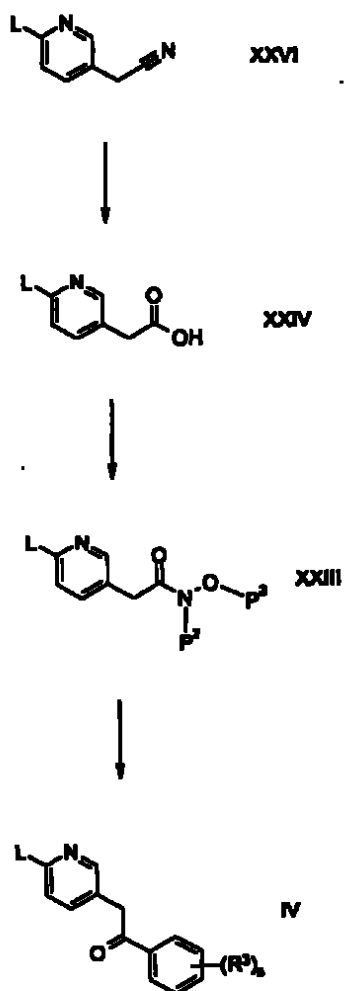
131

Esquema 5

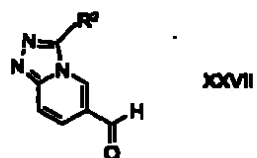
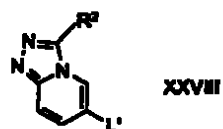
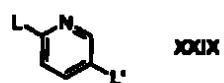
132

Esquema 6

133

Esquema 7

134

Esquema 8

I

El esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula I en dos etapas a partir de compuestos de fórmula III. Refiriéndose al esquema 1, los compuestos de fórmula III, en la que L es un grupo saliente adecuado tal como fluoro, bromo, cloro o mesilo (MeSO_2), preferiblemente bromo o cloro, se convierten en el correspondiente compuesto de fórmula II mediante reacción con hidrazina, formando una hidrazinopiridina, seguido de reacción con un reactivo acilante. La reacción de un compuesto de fórmula III con hidrazina se realiza en un disolvente polar tal como piridina, etanol o terc-butanol, o en hidrazina pura, preferiblemente en hidrazina pura. La reacción de la hidrazina se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 80°C , preferiblemente a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 60 minutos, preferiblemente aproximadamente 15 minutos. La acilación de la hidrazinopiridina resultante para proporcionar compuestos de fórmula II se realiza con un cloruro de ácido en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, preferiblemente diclorometano, durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 120 minutos, preferiblemente aproximadamente 30 minutos, a una temperatura de

aproximadamente 0°C a aproximadamente 22°C, preferiblemente a aproximadamente 0°C. Como alternativa, la hidrazinopiridina puede acilarse con un ácido carboxílico, proporcionando compuestos de fórmula II, utilizando agentes de acoplamiento amida de manera bien conocida por los expertos en la técnica.

El compuesto de fórmula II puede convertirse en un compuesto de fórmula I utilizando un agente deshidratante adecuado, o en condiciones que potencien la ciclodeshidratación. Los agentes deshidratantes adecuados para la conversión de compuestos de fórmula II en compuestos de fórmula I incluyen oxicloruro de fósforo y diclorotrifenílfosforano, preferiblemente oxicloruro de fósforo. Las reacciones que utilizan oxicloruro de fósforo se realizan en oxicloruro de fósforo puro a una temperatura entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 110°C, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 16 horas. Las reacciones que utilizan diclorotrifenílfosforano se realizan en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente polar tal como acetonitrilo, a temperaturas de aproximadamente 60°C a reflujo durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas.

Los compuestos de fórmula III pueden prepararse según los procedimientos del esquema 2.

El esquema 2 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula III, que son intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula I en el esquema 1. Refiriéndose al esquema 2, puede prepararse un compuesto de fórmula III, en la que (R³),-fenil-Het es de fórmula (c) o (f), a partir de compuestos de fórmula VII mediante reacción con un reactivo aminante. Los reactivos aminantes adecuados incluyen hidrazinas de fórmula H₂N-NH-R' en un disolvente polar. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes tales como etanol, propanol, butanol o mezclas de alcoholes y ácido acético, preferiblemente etanol o etanol/ácido acético. La reacción anteriormente citada se realiza a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente de aproximadamente 22°C a 65°C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, preferiblemente aproximadamente 3 horas.

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula III, en la que (R³),-fenil-Het es de fórmula (e), a partir de compuestos de fórmula VII mediante reacción con clorhidrato de hidroxilamina y una base. Las bases adecuadas incluyen piridina o una trialkilamina, preferiblemente piridina. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano o piridina, preferiblemente piridina. La reacción anteriormente citada

se realiza a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 60°C, durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, preferiblemente aproximadamente 20 horas.

Se prepara el compuesto de fórmula VII a partir de un compuesto de fórmula IV mediante reacción con un acetal, tal como dimetilformamida-dimetilacetal, a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 90°C, preferiblemente a aproximadamente 80°C, durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas, preferiblemente aproximadamente 3 horas.

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula III, en la que (R³)-fenil-Het es de fórmula (c) o (f), a partir de compuestos de fórmula VIII mediante reacción con un reactivo aminante tal como H₂N-NH-R', según procedimientos análogos a la conversión de los compuestos de fórmula VII en fórmula III.

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula III, en la que (R³)-a-fenil-Het es de fórmula (e), a partir de compuestos de fórmula VIII mediante reacción con clorhidrato de hidroxilamina, según procedimientos análogos a la conversión de los compuestos de fórmula VII en fórmula III.

Se prepara el compuesto de fórmula VIII a partir de

un compuesto de fórmula IV mediante reacción con un isotiocianato. Los isotiocianatos adecuados incluyen compuestos de fórmula $R^4-N=C=S$. Las reacciones con isotiocianatos se facilitan por la adición de una base, tal como hidruro de sodio, diisopropilamida de litio u otras bases fuertes adecuadas. Los disolventes adecuados para la reacción anteriormente citada incluyen piridina, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, preferiblemente piridina. La reacción anteriormente citada se realiza durante un periodo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 4 horas, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C. La reacción de desprotonación con las bases citadas anteriormente está seguida por la adición de un isotiocianato adecuado, y se realiza durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 20 horas, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, preferiblemente a aproximadamente 22°C, durante un periodo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 24 horas.

Como alternativa, puede prepararse un compuesto de fórmula III, en la que (R^3) -fenil-Het es de fórmula (d), a partir de un compuesto de fórmula VI mediante reacción con un aldehído de fórmula $R^6-(C=O)-H$ en presencia de acetato cuproso y una fuente de amonio en un disolvente polar. Las fuentes de amonio adecuadas incluyen trifluoroacetato de

amonio, amoniaco y acetato de amonio; preferiblemente acetato de amonio. La reacción anteriormente citada puede desarrollarse sin disolvente o en presencia de un disolvente tal como alcoholes (metanol, etanol o butanol) y ácido acético. La reacción anteriormente citada puede desarrollarse a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C, durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 4 horas, preferiblemente en condiciones sin disolvente a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2 horas.

Se prepara el compuesto de fórmula VI a partir de un compuesto de fórmula V mediante reacción con metóxido de sodio o etóxido de sodio o terc-butóxido de sodio, preferiblemente metóxido de sodio, en un disolvente alcohol, tal como metanol, etanol, isopropanol, preferiblemente metanol, a una temperatura de 0°C a 30°C, preferiblemente a 22°C, durante un periodo de tiempo de 15 minutos a aproximadamente 3 horas, preferiblemente 30 minutos. La reacción anteriormente citada es seguida por un procesamiento ácido acuoso.

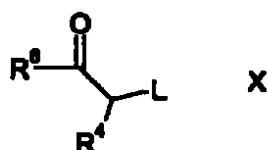
Se prepara el compuesto de fórmula V a partir de un compuesto de fórmula IV mediante reacción con Br₂ en un disolvente polar. Los disolventes adecuados incluyen ácido acético, cloroformo o cloruro de metileno, preferiblemente ácido acético. La reacción anteriormente citada se realiza

a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, preferiblemente a aproximadamente 22°C (temperatura ambiente), durante un periodo de tiempo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 4 horas, preferiblemente
5 aproximadamente 30 minutos.

Como alternativa, puede prepararse un compuesto de fórmula III, en la que (R³),-fenil-Het es de fórmula (a) a partir de compuestos de fórmula IX, mediante reacción con una fuente de amonio y acetato cuproso y un disolvente
10 polar. Las fuentes de amonio adecuadas incluyen trifluoroacetato de amonio, amoniaco y acetato de amoni, preferiblemente acetato de amonio. La reacción anteriormente citada puede desarrollarse sin disolvente o en presencia de un disolvente tal como alcoholes (metanol,
15 etanol o butanol) y ácido acético. La reacción anteriormente citada puede desarrollarse a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C, durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 4 horas, preferiblemente en condiciones sin disolvente a
20 aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2 horas.

Se prepara el compuesto de fórmula IX a partir de un compuesto de fórmula IV mediante reacción con un reactivo de fórmula

142



5 en la que L es un grupo saliente tal como cloro, brom ,
yodo o mesilato, en presencia de una base y un disolvente.
Las bases adecuadas incluyen NaH y n-butil-litio. Los
disolventes adecuados incluyen THF y DMF. La reacción
anteriormente citada puede realizarse a una temperatura de
10 aproximadamente -30°C a aproximadamente la temperatura de
reflujo del disolvente, durante un periodo de
aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas.

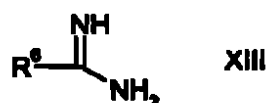
Como alternativa, pueden prepararse los compuestos de
fórmula III(e) a partir de la fórmula IV según los
15 procedimientos descritos en los documentos US 5.859.257 o
US 5.633.272.

Se preparan los compuestos de fórmulas IV y VI según
los procedimientos del esquema 6. Las rutas adicionales
para la síntesis de compuestos relacionados con la fórmula
20 IV se describen en la bibliografía: Davies, I.W.; Marcoux,
J.-F.; Corley, E.G.; Journet, M.; Cai, D.-W.; Palucki, M.;
Wu, J.; Larsen, R.D.; Rossen, K.; Pye, P.J.; DiMichele, L.;
Dormer, P.; Reider, P.J.; J. Org. Chem., vol. 65, págs.
8415-8420 (2000). Se prepara el compuesto de fórmula X
25 mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en

la técnica.

Como alternativa, pueden prepararse los compuestos de fórmula III(g) y (h) a partir de compuestos de fórmula IV según los procedimientos descritos en la bibliografía (Gauthier, J.Y.; Leblanc, Y.; Black, C.; Chan, C.-C.; Cromlish, W.A.; Gordon, R.; Kennedey, B.P.; Lau, C.K.; Léger, S.; Wang, Z.; Ethier, D.; Guay, J.; Mancini, J.; Riendeau, D.; Tagari, P.; Vickers, P.; Wong, E.; Xu, L.; Prasit, P. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 87-92).

El esquema 3 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula III, en la que (R³),-fenil-Het es de fórmula (b) o (d), que son intermedios en el esquema 1, útiles en la preparación de compuestos de fórmula I. Refiriéndose al esquema 3, puede prepararse un compuesto de fórmula III, en la que (R³),-fenil-Het es de fórmula (b), a partir de un compuesto de fórmula XI mediante reacción con un compuesto de fórmula



20

en presencia de un disolvente polar. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilformamida, cloroformo, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano y etanol, preferiblemente N,N-dimetilformamida. La reacción anteriormente citada se realiza a una temperatura de

25

aproximadamente -15°C a aproximadamente 80°C , preferiblemente a 60°C , durante un periodo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 4 días, preferiblemente 4 horas.

5 Como alternativa, puede prepararse un compuesto de fórmula III, en la que (R^3) , -fenil-Het es de fórmula (d), a partir de un compuesto de fórmula XI mediante reacción con un aldehído de fórmula $\text{R}^6-(\text{C}=\text{O})-\text{H}$ en presencia de un catalizador y una fuente de amonio, según procedimientos
10 análogos a los de conversión de compuestos de fórmula VI en fórmula III del esquema 2.

Se prepara el compuesto de fórmula XI, en la que (R^3) , -fenil-Het es de fórmula (d), a partir de un compuesto de fórmula XII mediante reacción con metóxido de sodio
15 etóxido de sodio o terc-butóxido de sodio, preferiblemente metóxido de sodio, en un disolvente alcohólico, tal como metanol, etanol, isopropanol, preferiblemente metanol, a una temperatura de 0°C a 30°C , preferiblemente a 22°C , durante un periodo de tiempo de 15 minutos a
20 aproximadamente 3 horas, preferiblemente 30 minutos. La reacción anteriormente citada es seguida por un procesamiento ácido acuoso.

Se prepara el compuesto de fórmula XII a partir de un compuesto de fórmula XIV mediante reacción con Br_2 en un
25 disolvente polar o no polar. Los disolventes adecuados

incluyen ácido acético, diclorometano y cloroformo, preferiblemente ácido acético. La reacción anteriormente citada se realiza a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, preferiblemente a aproximadamente 22°C (temperatura ambiente), durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a 4 horas, preferiblemente 30 minutos.

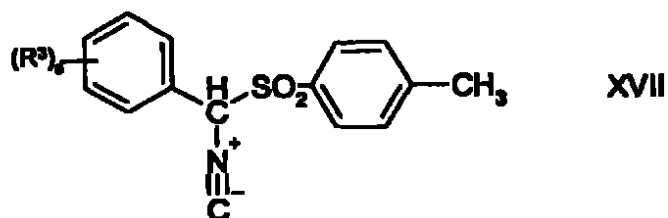
Se prepara el compuesto de fórmula XIV a partir de un compuesto de fórmula XV, en la que P^2 y P^3 son independientemente alquilo (C_1-C_6), mediante reacción con un reactivo de Grignard de fórmula (R^3) -fenil- (CH_2) -M, siendo M un grupo activante tal como bromuro o cloruro de magnesio en un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, dietiléter, dioxano y dimetiletiléter, preferiblemente tetrahidrofurano. La reacción anteriormente citada se desarrolla a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, preferiblemente a aproximadamente 22°C, durante un periodo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 48 horas, preferiblemente aproximadamente 6 horas.

El compuesto de fórmula XV puede prepararse mediante procedimientos bien conocidos por los conocedores de la técnica véase Gomtsyan, A., Org. Lett., 2, 11-13 (2000). Los reactivos de fórmula (R^3) -fenil- (CH_2) -M están comercialmente disponibles o se pueden preparar por un

experto en la técnica.

El esquema 4 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula III, en la que (R³),-fenil-Het es de fórmula (b) o (d), R⁶ es hidrógeno y L es un grupo saliente adecuado como se describió en el esquema 1. Refiriéndose al esquema 4, pueden prepararse compuestos de fórmula III, en la que (R³),-fenil-Het es de fórmula (d), a partir de compuestos de fórmula XVI mediante reacción con un isocianuro de fórmula

10



en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen carbonato de potasio, trietilamina y piperazina, preferiblemente carbonato de potasio. Los disolventes adecuados incluyen disolventes polares tales como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, preferiblemente en N,N-dimetilformamida. La reacción anteriormente citada puede desarrollarse a una temperatura entre aproximadamente 22°C y aproximadamente 70°C, preferiblemente a aproximadamente 22°C, durante un periodo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, seguido de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 10 horas a una temperatura de aproximadamente 70°C.

Los compuestos de fórmula III, en la que (R³),-fenil-Het es de fórmula (b), pueden prepararse de modo análogo, mediante la preparación en primer lugar del intermedio imina de fórmula XVIII por reacción de compuestos de fórmula XVI con una amina adecuada de fórmula NH₂R⁵ en condiciones deshidratantes. Dichas condiciones incluyen el tratamiento de los compuestos de fórmula XVI y una amina NH₂R⁵ en un disolvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano, con un agente deshidratante tal como sulfato de magnesio anhidro o tamices moleculares. Como alternativa, puede prepararse la imina de fórmula XVIII y hacerse reaccionar posteriormente en un medio acuoso como se describe en la bibliografía (Sisko, J.; Kassik, A.J.; Mellinger, M.; Filan, J.J.; Allen, A.; Olsen, M.A.; J. Org. Chem., 2000, 65, 1516-1524). Las reacciones de las iminas de fórmula XVI con isocianuros adecuados de fórmula XVII se realizan a aproximadamente 22°C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 21 días, preferiblemente de aproximadamente 1 día.

Los compuestos de fórmula XVI son conocidos en la bibliografía (cuando L es cloro, véase: Corey, E.J.; Loh, T-P.; AchyuthaRao, S.; Daley, D.C.; Sarshar, S. J. Org. Chem., 1993, 58, 5600-5602) o pueden prepararse de manera bien conocida por los expertos en la técnica.

El esquema 5 se refiere a preparaciones alternativas

de compuestos de fórmula III, que son intermedios en el esquema 1, útiles en la preparación de compuestos de fórmula I. Refiriéndose al esquema 5, puede prepararse un compuesto de fórmula III a partir de un compuesto de
5 fórmula XIX mediante los procedimientos descritos anteriormente en el esquema 2.

Puede prepararse un compuesto de fórmula XIX a partir de un compuesto de fórmula XX mediante reacción con un éster de fórmula $(R^j)_3\text{-fenil-CO}_2\text{P}^i$, siendo P^i metilo o etilo,
10 en presencia de una base y un disolvente. Las bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, diisopropilamida de litio o alcóxidos de sodio, preferiblemente etóxido de sodio. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol o tetrahidrofurano,
15 preferiblemente etanol. La reacción anteriormente citada se realiza a una temperatura de aproximadamente 23°C a aproximadamente 65°C , preferiblemente a aproximadamente 50°C , durante un periodo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas, preferiblemente aproximadamente
20 20 horas.

El compuesto de fórmula XX puede prepararse mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

El esquema 6 se refiere a la preparación de compuestos de fórmulas IV y VI, que son intermedios en el esquema 2,
25

útiles en la preparación de compuestos de fórmula I.

Pueden prepararse los compuestos de fórmula IV a partir de compuestos de fórmula XXI, siendo OL acetoxi, bromo o cloro, mediante reacción con un agente reductor.

5 Los agentes reductores adecuados para la reducción de compuestos de fórmula XXI, cuando OL es acetoxi, incluyen titanio sobre grafito, cloruro de níquel y borohidruro de sodio. Los agentes reductores adecuados para la reducción de compuestos de fórmula XXI, cuando OL es bromo o cloro,
10 incluyen zinc en polvo, naftalida de sodio y yoduro de samario.

Los compuestos de fórmula XXI, en la que OL es un grupo saliente tal como acetoxi, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula VI mediante reacción con un agente
15 acilante tal como cloruro de acetilo o anhídrido acético, en presencia de una base tal como piridina, a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 65°C, preferiblemente a aproximadamente 50°C, durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas,
20 preferiblemente aproximadamente 2 horas. Los compuestos de fórmula XXI, en la que OL es un grupo saliente tal como cloro o bromo, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula VI mediante reacción con un reactivo halogenante tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo,
25 pentacloruro de fósforo y oxiclорuro de fósforo, bromo en

ácido acético, a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 65°C, preferiblemente a aproximadamente 50°C, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas, preferiblemente aproximadamente 2 horas.

Los compuestos de fórmula VI pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XXII mediante reacción con un reactivo de Grignard adecuadamente sustituido de fórmula (R³),-fenil-M, siendo M un grupo de activación tal como bromuro o cloruro de magnesio (véase por ejemplo: Jackson, W.R.; Jacobs, H.A.; Jayatilake, G.S.; Matthews, B.R.; Watson, K.G., Aust. J. Chem. 1990, 43, 2045-2062). Los reactivos de fórmula (R³),-fenil-M están comercialmente disponibles o se pueden preparar por un experto en la técnica.

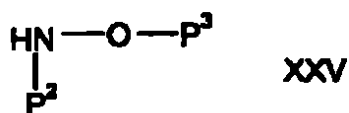
La preparación y conversión de los compuestos de fórmula XVI en trimetilsililcianohidrinas de fórmula XXII puede realizarse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, tal como por ejemplo, Pirrung, M.; Shuey, S.W.; J. Org. Chem. 1994, 59, 3890-3897.

El esquema 7 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula IV, que son intermedios para la preparación de compuestos de fórmula III en el esquema 2. Refiriéndose al esquema 7, se prepara un compuesto de fórmula IV a partir de un compuesto de fórmula XXIII mediante reacción con un

reactivo de Grignard de fórmula (R^3) ,-fenil-M, siendo M un grupo activante tal como bromuro de magnesio o cloruro de magnesio en un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, dioxano, dimetiletiléter o dietiléter, preferiblemente tetrahidrofurano. La reacción anteriormente citada se realiza a una temperatura de aproximadamente -78°C a 0°C , durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas, preferiblemente aproximadamente 2 horas. Los reactivos de fórmula (R^3) ,-fenil-M están comercialmente disponibles o se pueden preparar por un experto en la técnica.

Se prepara un compuesto de fórmula XXIII a partir de un compuesto de fórmula XXIV mediante reacción con una hidroxilamina de fórmula

15



en la que P^2 y P^3 son independientemente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), preferiblemente metilo, y un agente activante. Los agentes activantes adecuados incluyen carbonildiimidazol o cloruro de oxalilo, preferiblemente carbonildiimidazol. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno o dicloroetano.

Los compuestos de fórmula XXIV se preparan a partir de compuestos de fórmula XXVI mediante hidrólisis ácida,

tal como mediante reaccion con ácido sulfúrico/agua (preferiblemente 1:1) a una temperatura de aproximadamente 100°C a aproximadamente 120°C, preferiblemente a aproximadamente 110°C, durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas, preferiblemente aproximadamente 4 horas. Como alternativa, se prepara un compuesto de fórmula XXII mediante hidrólisis básica, tal como mediante reacción con hidróxido de litio en agua a una temperatura de aproximadamente 23°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 80°C durante un periodo de aproximadamente 4 a 10 horas.

El esquema 8 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula I, en la que (R³),-fenil-Het es (b) o (d), y R⁶ es hidrógeno, que son intermedios en el esquema 1, útiles en la preparación de compuestos de fórmula I. Refiriéndose al esquema 8, puede prepararse un compuesto de fórmula I, en la que (R³),-fenil-Het es de fórmula (b) o (d), y R⁶ es hidrógeno, a partir de aldehídos de fórmula XXVII como se describió anteriormente en el esquema 4 para la conversión de compuestos de fórmula XVI en compuestos de fórmula III. Los compuestos de fórmula XXVII se preparan a partir de compuestos de fórmula XXVIII mediante una reacción de formilación. Las condiciones adecuadas de formilación incluyen un intercambio de haluro metálico con cloruro de

isopropilmagnesio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente 0°C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 30 minutos, seguido de la adición de N,N-dimetilformamida a una
5 temperatura de aproximadamente 0°C, seguido de un periodo de tiempo de aproximadamente 2,5 horas a una temperatura de aproximadamente 50°C.

Los compuestos de fórmula XXVIII se preparan como se describe en la bibliografía (Moran, D.B.; Morton, G.O.;
10 Albright, J.D.: J. Heterocycl. Chem., vol. 23, págs. 1071-1077 (1986)) o a partir de compuestos de fórmula XXIX en la que L' es bromo o fluoro, como se describe en el esquema 1 para la conversión de compuestos de fórmula III en compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula XXIX
15 están comercialmente disponibles.

Los compuestos de fórmula I que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de diferentes sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente
20 aceptables para administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de fórmula I a partir de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable, y después convertir simplemente esta última de nuevo en el compuesto base libre
25 mediante tratamiento con un reactivo alcalino, y convertir

posteriormente la base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente mediante tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico seleccionado en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada.

Los ácidos que se utilizan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de esta invención son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Los compuestos de fórmula I que son también de naturaleza ácida, por ejemplo en los que R^1 - R^{16} incluye un resto COOH o tetrazol, son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metales

alcalinos o metales alcalinotérreos, y particularmente, las sales de sodio y potasio. Estas sales se preparan todas mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que se utilizan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmula I descritos en la presente descripción. Estas sales de bases no tóxicas incluyen aquellas derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse fácilmente tratando los correspondientes compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y evaporando después la solución resultante hasta sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, pueden prepararse también mezclando conjuntamente soluciones alcohólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado, y evaporando después la solución resultante hasta sequedad de la misma manera que antes. En cada caso, se emplean preferiblemente cantidades estequiométricas de reactivos para asegurar la terminación de la reacción y los máximos rendimientos de producto.

Puede determinarse la actividad de los compuestos de la invención para las diversas dolencias descritas

anteriormente según uno o más de los siguientes ensayos. Todos los compuestos de la invención que se ensayaron tenían una CI_{50} inferior a $10 \mu M$ en los ensayos *in vitro* de $TNF\alpha$ y MAPKAP, y una DE_{50} inferior a 50 mg/kg en el ensayo *in vivo* de $TNF\alpha$.

Los compuestos de la presente invención poseen también una actividad diferencial (es decir son selectivos) para una o más de las P38 quinasas (es decir, α , β , γ y δ). Ciertos compuestos son selectivos para la P38 α frente a las P38 β , γ y δ , otros compuestos son selectivos para la P38 β frente a P38 α , γ y δ , otros compuestos son selectivos para las P38 α y β frente a las p38 γ y δ . La selectividad se mide en ensayos estándar como la relación CI_{50} de inhibición en cada ensayo.

15 INHIBICION DE LA PRODUCCION DE TNF-ALFA EN MONOCITOS HUMANOS TRATADOS CON LPS

Se aíslan células mononucleares a partir de sangre heparinizada (1,5 ml de 1000 unidades/ml de heparina para inyección, Elkins-Sinn, Inc., añadidos a cada 50 ml de muestra) utilizando tubos Accuspin System-Histopaque-1077 (Sigma A-7054). Se añaden 35 ml de sangre completa a cada tubo, y se centrifugan a temperatura ambiente los tubos a 2100 rpm durante 20 minutos en una centrífuga Beckman GS-6KR con el freno desconectado a temperatura ambiente. Se retiran las células mononucleares, las cuales recogen en

la interfase, se diluyen con medio para macrófagos exento de suero (Gibco-BRL) (Medium) para obtener un volumen final de 50 ml, y se recogen por filtración durante 10 minutos. Se desecha el sobrenadante, y se lava el sedimento celular 2 veces con 50 ml de Medium. Se toma una muestra para recuento de las células suspendidas antes del segundo lavado. Basándose en este recuento, se diluyen las células lavadas con medio que contiene SFB al 1% hasta una concentración final de $2,7 \times 10^6$ células/ml, y se añaden 75 μ l de la suspensión celular a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. .

Preparación del compuesto

Se ensayan rutinariamente los compuestos a concentraciones finales de 2 μ M a 0,016 μ M, pero se pueden ensayar a otras concentraciones, dependiendo de la actividad. Se diluyen los agentes de ensayo con DMSO hasta una concentración final de 2 mM. A partir de esta solución madre, en primer lugar se diluyen 1:25 los compuestos (5 μ l de solución madre 2 mM + 120 μ l de medio que contiene 400 ng/ml de LPS y FBS al 1%), después se diluyen 40 μ l de esta dilución con 360 μ l de medio con LPS. Se realizan diluciones (1/5) en serie mediante la transferencia de 20 μ l de esta dilución a 80 μ l de medio que contiene tanto LPS como DMSO al 0,4%, dando como resultado soluciones que contienen 8 μ M, 1,6 μ M, 0,32 μ M y 0,064 μ M de agente de

ensayo.

Ensayo

Se inicia el ensayo mediante adición a la suspensión celular mononuclear de 25 μ l de los compuestos diluidos e incubación de las células a 37°C y CO₂ al 5% durante 4 horas.

Después se centrifugan las placas de 96 pocillos durante 10 minutos a 2000 rpm a 4°C en una centrífuga Beckman GS-6KR para retirar las células y residuos celulares. Se retira una alícuota de 90 μ l de cada sobrenadante y se transfiere a una placa de fondo redondo de 96 pocillos, y se centrifuga esta placa una segunda vez para asegurar que se retiran todos los residuos celulares. Se retiran 80 μ l del sobrenadante y se transfieren a una nueva placa de fondo redondo.

Se analiza el contenido en TNF- α en los sobrenadantes utilizando ELISA R&D. Se añaden 25 μ l de cada muestra a un pocillo de ELISA que contiene 25 μ l de diluyente de ensayo RD1F y 75 μ l de diluyente de ensayo RD5. Se desarrolla el ensayo siguiendo las instrucciones del kit, excepto que se utilizan 100 μ l de las soluciones de conjugado y sustrato.

INTERPRETACION

Se calcula de la siguiente manera la cantidad de inmunorreactividad al TNF- α en las muestras:

$$\% \text{ control} = (X-B) / (TOT-B) \times 100$$

en la que X = DO_{450 nm} del pocillo del compuesto de ensayo

B= DO₄₅₀ de los pocillos de blanco de reactivo ELISA

5 total= DO₄₅₀ de las células que se trataron sólo con DMSO al 0,1%.

ENSAYO DE MAPKAP QUINASA 2

Preparación de los monocitos

10 Se recogen células mononucleares a partir de sangre humana heparinizada como se detalló anteriormente. Se siembran las células lavadas a una densidad de 1×10^7 células/pocillo (en 2 ml de medio) en placas agrupadas de 6 pocillos . Se incuban las placas a 37°C en un ambiente
15 de CO₂ al 5% durante 2 horas, permitiendo la adherencia de los monocitos, después de dicho tiempo se retiran por aspiración los sobrenadantes de los medios que contienen las células no adheridas, y se añaden 2 ml de medio fresco a cada pocillo. Se incuban las placas durante una noche a
20 37°C en un ambiente de CO₂ al 5%.

Activación celular

Se retiran los medios por aspiración. Se lavan las células adheridas dos veces con medio fresco, después se añade a cada pocillo 2 ml de medio DMEM que contiene SFB
25 al 10% inactivado con calor. Se preparan los compuestos de

ensayo en forma de soluciones madre 30 mM en DMSO, y se diluyen a 1250, 250, 50, 10, 2 y 0,4 μ M en DMEM que contiene DMSO al 1% y SFB al 10%. Se añaden 20 μ l de estas diluciones de agente de ensayo a los pocillos individuales de los cultivos de monocitos, dando como resultado concentraciones finales de agente de ensayo de 12,5, 2,5, 0,5, 0,1, 0,02 y 0,004 μ M. Después de un periodo de preincubación de 10 minutos, se añaden 20 μ l de una solución de LPS a 10 μ g/ml en cada pocillo y se incuban las placas a 37°C durante 30 minutos. Se retiran posteriormente los medios por aspiración, se lavan dos veces los monocitos adheridos con solución salina tamponada con fosfato, después se añade a cada pocillo 1 ml de solución salina tamponada con fosfato que contiene Triton X-100 al 1% (tampón de lisis, que contiene también 1 comprimido de Complete™ [Boehringer n° 1697498] por 10 ml de tampón). Se incuban las placas en hielo durante 10 minutos, después de los cuales se recogen los lisados y se transfieren a tubos de centrifugación. Después de recoger todas las muestras, se clarifican por centrifugación (45.000 rpm durante 20 minutos) y se recogen los sobrenadantes.

Inmunoprecipitación de la MAPKAP quinasa 2

Se añaden 5 μ l de antisuero anti-MAPKAP quinasa 2 (Upstate Biotechnology n° 06-534) a un tubo de microcentrifuga (1 tubo para cada uno de los lisados

celulares anteriores) que contiene 1 ml de una suspensión de proteína Sefarosa G al 5% (Sigma n°P3296) en PBS. Se incuban estas mezclas durante 1 hora a 4°C (con agitación), después de lo cual se recuperan por centrifugación las perlas que contienen la IgG unida, y se lavan dos veces con 1 ml de Tris 50 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, ortovanadato 0,5 mM, 2-mercaptoetanol al 0,1%, Triton X-100 al 1%, pirofosfato de sodio 5 mM, β -glicerofosfato de sodio 10 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,1 mM, leupeptina 1 μ g/ml, pepstatina 1 μ g/ml y fluoruro de sodio 50 mM (tampón A) mediante centrifugaciones repetidas. Después se transfiere un extracto celular individual de monocitos (preparado anteriormente) a cada tubo que contiene un sedimento de proteína G-Sepharose recubierto con IgG, y se incuban estas mezclas durante 2 horas a 4°C (con agitación). Se recogen posteriormente las perlas por centrifugación, y se lavan los sedimentos de las perlas resultantes una vez con 0,5 ml de tampón A que contiene NaCl 0,5 M, una vez con 0,5 ml de tampón A, y una vez con 0,1 ml de un tampón compuesto por MOPS 20 mM, pH 7,2, β -glicerofosfato de sodio 25 mM, EGTA 5 mM, ortovanadato 1 mM y ditiotreitól 1 mM (tampón B).

Evaluación de la actividad de MAPKAP quinasa 2

Se prepara de la siguiente manera una mezcla de reacción madre: 2,2 μ l de γ [³²P]ATP 10 mCi/ml, 88 μ l de una

solución a 1,3 μ g/ml de péptido sustrato de MAPKAP quinasa 2 (Upstate Biotechnology n° 12-240), 11 μ l de ATP 10 mM, 8,8 μ l de MgCl₂ y 770 μ l de tampón B. Se añaden 40 μ l de la mezcla de reacción de la quinasa a cada uno de los
5 sedimentos de complejo inmune-proteína G, y se incuban los tubos durante 30 minutos a 30°C. Después se clarifican los tubos por centrifugación, y se disponen 25 μ l de cada sobrenadante en un disco de papel de filtro P81 (Whatman n° 3698-023). Después de dejar que todo el fluido empape
10 el filtro, se dispone cada disco en un pocillo individual de placas agrupadas de 6 pocillos, y se lavan secuencialmente los filtros con 2 ml de ácido fosfórico al 0,75% (3 lavados/15 minutos cada uno) y una vez con acetona (10 minutos). Después se secan los filtros al aire y se
15 transfieren a viales de centelleo líquido que contienen 5 ml de fluido de centelleo. Se determina la radiactividad en un contador de centelleo líquido. Se expresa la cantidad de radiactividad unida al filtro a cada concentración de agente de ensayo como un porcentaje de lo observado en las
20 células estimuladas con LPS en ausencia de un agente de ensayo.

INHIBICION IN VIVO DE TNF α

Se pesaron ratas y se les administró una dosis de
25 vehículo (metilcelulosa al 0,5%, Sigma) o de fármaco. Una

hora después se inyectaron i.p. los animales con LPS (50 μ g/rata, Sigma L-4130). 90 minutos después se sacrificaron los animales por asfixia con CO₂ y se extrajo sangre por punción cardíaca. Se recogió la sangre en tubos Vacutainer y se centrifugó durante 20 minutos a 3000 rpm. Se analizaron en el suero los niveles de TNF α utilizando un ELISA (R&D Systems).

Esta invención comprende también composiciones farmacéuticas que los contienen, y procedimientos de tratamiento o prevención que comprenden administrar profármacos de los compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I con grupos amino, amido, hidroxilo o ácido carboxílico libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo aminoacídico, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo dos, tres o cuatro) residuos aminoacídicos está unido covalentemente mediante enlaces peptídicos a grupos amino, hidroxilo o ácido carboxílico de los compuestos de fórmula I. Los residuos aminoacídicos incluyen los 20 aminoácidos de origen natural designados habitualmente por símbolos de tres letras, e incluyen también 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos incluyen

también compuestos en los que los carbonatos, carbamatos, amidas y alquilésteres están unidos covalentemente a los sustituyentes anteriores de fórmula I mediante el carbono carbonilo de la cadena lateral del profármaco.

5 Las composiciones de la presente invención pueden formularse de manera convencional utilizando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Así, los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por
10 ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo,
15 comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes ligantes (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); excipientes (por ejemplo, lactosa, celulosa
20 microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse
25 mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Las

preparaciones líquidas para administración oral pueden ~~ser~~ tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse en forma de producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o pastillas masticables formuladas de manera convencional.

Los compuestos de fórmula I pueden formularse también para liberación sostenida según procedimientos bien conocidos por los conocedores de la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de dichas formulaciones en las patentes de Estados Unidos 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 y 3.492.397, que se incorporan a la presente descripción como referencia en su totalidad.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración parenteral por inyección,

incluyendo el uso de técnicas de cateterización o infusión convencionales. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante
5 añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión. Como alternativa, el ingrediente activo puede
10 estar en forma de polvo para reconstitución antes del uso con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril exenta de pirógenos.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse también en composiciones rectales, tales como
15 supositorios o enemas de retención que contienen, por ejemplo, bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se
20 liberan convenientemente en forma de una solución o suspensión a partir de un envase pulverizador por bombeo que se aplica o bombea el paciente, o en forma de una presentación de pulverizador en aerosol a partir de un envase a presión o un nebulizador, con el uso de un
25 propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano,

triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, puede determinarse la unidad de dosificación proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. El envase a presión o el nebulizador pueden contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (preparados por ejemplo a partir de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador, pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base adecuada en polvo, tal como lactosa o almidón.

Una dosis propuesta de compuesto activo de la invención para administración oral, parenteral o bucal a un humano adulto medio para el tratamiento de las afecciones designadas anteriormente (por ejemplo, inflamación) es de 0,1 a 200 mg de ingrediente activo por dosis unitaria, que podrían administrarse por ejemplo de 1 a 4 veces al día.

Las formulaciones de aerosol para el tratamiento de las afecciones designadas anteriormente (por ejemplo, el síndrome de la dificultad respiratoria del adulto) en un humano adulto medio se disponen preferiblemente de modo que cada dosis medida o "ráfaga" de aerosol contenga de 20 μg a 1000 μg del compuesto de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 100 μg a 10

mg. La administración puede ser de varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Las formulaciones de combinación de aerosol para el
5 tratamiento de las afecciones designadas anteriormente en un humano adulto medio se disponen de tal modo que cada dosis medida o "ráfaga" de aerosol contenga de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg del compuesto activo de esta invención, preferiblemente de
10 aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de dicho compuesto. La administración puede ser de varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Las formulaciones de aerosol para el tratamiento de
15 las afecciones designadas anteriormente en un humano adulto medio se disponen preferiblemente de tal modo que cada dosis medida o "ráfaga" de aerosol contenga de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 2000 mg de un inhibidor de ERK quinasa, preferiblemente de
20 aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de inhibidor de quinasa P38. La administración puede ser de varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los
25 compuestos de la presente invención. Los puntos de fusión

no están corregidos. Los datos de RMN se indican en partes ~~de~~ por millón (δ) y se refieren a la señal de estabilización ~~de~~ del deuterio del disolvente de la muestra (deuteriocloroformo a menos que se especifique otra cosa). Los datos de

5 espectros de masas se obtuvieron utilizando un espectrómetro de masas Micromass ZMD APCI equipado con un cromatógrafo de líquidos de alta resolución con gradiente Gilson. Se utilizaron para los análisis los siguientes disolventes y gradientes. Disolvente A: agua al

10 98%/acetonitrilo al 2%/ácido fórmico al 0,01%, y disolvente B: acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,005%. Típicamente, se desarrolló un gradiente durante un periodo de aproximadamente 4 minutos empezando por disolvente A al

15 95% y terminando con disolvente B al 100%. Se obtuvo entonces el espectro de masas del componente eluyente principal en rastreo de modo de ion positivo o negativo en el intervalo de peso molecular de 165 uma a 1100 uma. Se midieron las rotaciones específicas a temperatura ambiente utilizando la línea D del sodio (589 nm). Se utilizaron

20 reactivos comerciales sin purificación adicional. THF representa tetrahidrofurano. DMF representa N,N-dimetilformamida. Cromatografía representa cromatografía en columna realizada utilizando gel de sílice de 32-63 mm y ejecutada en condiciones de presión de nitrógeno

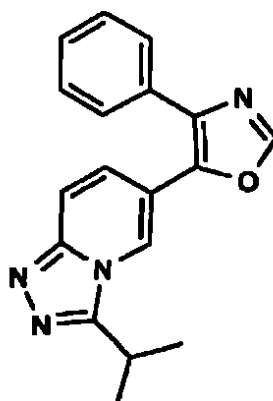
25 (cromatografía ultrarrápida). Temperatura ambiental

representa 20-25°C. Todas las reacciones no acuosas se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno por conveniencia y para maximizar los rendimientos. La concentración a presión reducida significa que se utilizó un rotavapor.

5 Un conocedor de la técnica observará que en algunos casos pueden requerirse grupos protectores durante la preparación. Después de preparar la molécula diana, el grupo protector puede retirarse mediante procedimientos bien conocidos por los conocedores de la técnica, tales
10 como se describen en Greene y Wuts Protective Groups in Organic Synthesis (2ª ed., John Wiley & Sons, 1991).

EJEMPLO 1

15 3-Isopropil-6-(4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-
alpiridina



A) 6-Cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida

25 Se añadieron 5 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) a una

solución de ácido 6-cloronicotin-carboxílico (40 g, 284 mmol) en diclorometano (500 ml). Se añadió gota a gota, a temperatura ambiente, una solución de cloruro de oxalilo 2 M en diclorometano (167 ml, 330 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante 2 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró *in vacuo* la solución de cloruro de ácido y se dispuso bajo vacío durante una hora. Se añadió trietilamina (70 ml) a una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (32 g, 330 mmol) en diclorometano (400 ml), después se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadió gota a gota una solución del cloruro de ácido en diclorometano (100 ml) previamente formado a una velocidad que mantuviera la temperatura a 0°C. Después de la adición, se retiró el baño de hielo, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 20 horas. Después se añadió fosfato ácido de sodio saturado a la mezcla de reacción y se extrajo la fase orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se filtró. Se concentró la solución *in vacuo*, proporcionando el compuesto del título (48,9 g, 96%).

B) 6-Cloropiridin-3-carbaldehído

Corey, E.J.; Loh, T-P.; AchyuthaRao, S.; Daley, D.C.; Sarshar, S. J. Org. Chem., 1993, 58, 5600-5602. Se enfrió en baño de hielo en un matraz secado a la llama en

atmósfera de nitrógeno, una solución de 6-cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida (5 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Se añadió una solución de hidruro de diisobutil-aluminio 1,5 M en tolueno (24,9 ml, 37 mmol) a una
5 velocidad que mantuviera la temperatura interna de la reacción por debajo de 20°C. Se agitó entonces la reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se enfrió la reacción completada en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con ácido clorhídrico 1 N. La agitación
10 continuó durante 15 minutos más sin el baño de hielo. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo; se lavaron los extractos con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró a vacío el filtrado, proporcionando un sólido amarillo (3,3 g). Se
15 disolvieron los sólidos en éter y se filtraron a través de tierra de diatomeas para retirar el material insoluble. Se diluyó el filtrado con hexanos y éter de petróleo y se dejó cristalizar el compuesto citado durante la noche. Se recogió el precipitado y se secó (850 mg, 24%). Punto de
20 fusión: 77-78°C. Se recogió una segunda vez y se secó (375 mg, 11%).

C) 2-Cloro-5-(4-feniloxazol-5-il)piridina

Se agitó una solución de 6-cloropiridin-3-carbaldehído (1,98 g, 14,0 mmol), feniltolilsulfonometilisocianuro
25 (Joseph Sisko, Mark Mellinger, Peter W. Sheldrake y Neil.

H. Baine, *Organic Synthesis*, vol. 77, 198-205 (1999)) (3,8 g, 14,0 mmol) y carbonato de potasio (2,13 g, 15,4 mmol) disueltos en DMF (20 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas, después se calentó a 70°C durante 18 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas obtenidas con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentró el filtrado *in vacuo* hasta un aceite oscuro. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con hexanos/acetato de etilo 4:1), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo 2,55 g (71%).

D) 5-(4-Feniloxazol-5-il)piridin-2-il-hidrazina

Se calentó a 70°C una suspensión de 2-cloro-5-(4-feniloxazol-5-il)piridina (2,55 g, 9,9 mmol) en hidrazina (8 ml) hasta que se formó una solución (aproximadamente 20 minutos). Se retiró el producto de hidrazina del calor y se concentró *in vacuo*, proporcionando el compuesto anteriormente citado en forma de un sólido oscuro (2,5 g, 100%).

E) N'-[5-(4-Feniloxazol-5-il)piridin-2-il]hidrazida del ácido isobutírico

A una solución de 5-(4-feniloxazol-5-il)piridin-2-il-hidrazina (2,5 g, 9,9 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (8,6

ml, 50 mmol) en diclorometano (8 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de isobutirilo (1,04 ml, 9,9 mmol); se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas. Se inactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano (3x). Se lavaron
5 las fases orgánicas obtenidas con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentró *in vacuo* el filtrado hasta un sólido oscuro pegajoso.. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo/hexanos 3:1), proporcionando
10 el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

F) 3-Isopropil-6-(4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]piridina

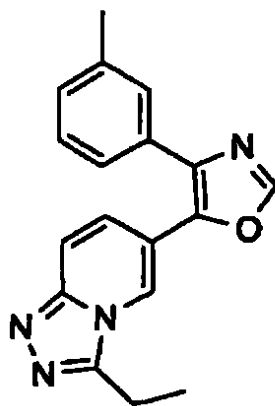
Se suspendió N'-[5-(4-feniloxazol-5-il)piridin-2-il]hidrazida del ácido isobutírico (730 mg, 2,26 mmol) en
15 oxicloruro de fósforo (10 ml) y se calentó a 75°C durante 18 horas. Se enfrió la reacción con un baño de hielo, se añadió a un vaso de precipitados de agua (50 ml) y se alcalinizó la mezcla por adición gota a gota de hidróxido de sodio 3 N. Se extrajo la mezcla básica con acetato de
20 etilo (3x), se lavaron las fases orgánicas obtenidas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentró *in vacuo* el filtrado hasta un aceite amarillo. Se recrystalizó el residuo con acetato de etilo/metanol (95/5), proporcionando el compuesto del
25 título en forma de cristales amarillos (294 mg, 43%). Se

purificó el filtrado por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo/metanol 97:3), proporcionando más del compuesto del título (220 mg, 32%). LCMS (m/z) 305 M+1. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J= 9,8 Hz), 7,64-7,66 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 4H), 3,29-3,34 (m, 1H), 1,51 (d, 6H, J= 7,2 Hz).

Ejemplo 2

10 3-Etil-6-(4-m-toliloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-
piridina

15



Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo
20 1, a partir del 3-metilfeniltolilsulfonometilisocianuro
(Joseph Sisko, Mark Mellinger, Peter W. Sheldrake y Neil.
H. Baine, *Organic Synthesis*, vol. 77, 198-205 (1999);
Joseph Sisko, Mark Mellinger, Peter W. Sheldrake y Neil.
H. Baine, *Tetrahedron Letters*, vol. 37, n° 45, 8113-8116
25 (1996); documento US 5.756.499; preparado de forma análoga

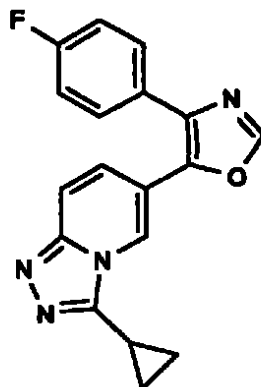
a partir del compuesto 3-metilbencilaldehído) en la etapa C, y de cloruro de propionilo en la etapa E. LCMS (m/z) 305 M+1.

5

Ejemplo 3:

3-Ciclopropil-6-[4-(4-fluorofenil)oxazol-5-il]-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]piridina

10



15

Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo 1, a partir de 4-fluorofeniltioilsulfonometilisocianuro (Joseph Sisko, Mark Mellinger, Peter W. Sheldrake y Neil. H. Baine, *Tetrahedron Letters*, vol. 37, n° 45, 8113-8116 (1996); documento US 5.756.499) en la etapa C y de cloruro de ciclopropanocarbonilo en la etapa E. LCMS (m/z) 321 M+1.

20

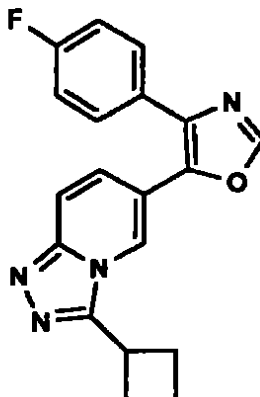
Ejemplo 4:

3-Ciclobutil-6-[4-(4-fluorofenil)oxazol-5-il]-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

25

177

5

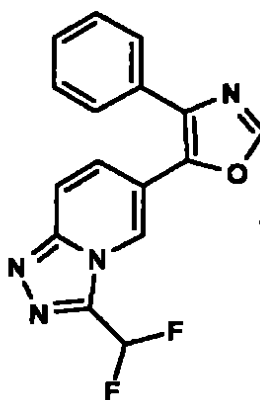


Se preparó este compuesto de manera análoga el ejemplo 1, a partir de 4-fluorofeniltioilsulfonometilisocianuro en la etapa C, y de cloruro de ciclobutanocarbonilo en la etapa E. LCMS (m/z) 335 M+1.

Ejemplo 5:

3-Difluorometil-6-(4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina

20



Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo 1, a partir del cloruro de ácido del ácido difluoroacético

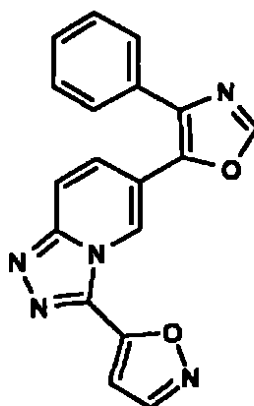
(preparado utilizando cloruro de oxalilo-en diclorometano con 1 gota de DMF) en la etapa E, y utilizando diclorotrifenilfosforano en acetonitrilo con trietilamina en la etapa F. LCMS (m/z) 313 M+1.

5

Ejemplo 6:

3-Isoxazol-5-il-6-(4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]piridina

10



15

Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo 1, a partir del cloruro de ácido del ácido isoxazol-5-carboxílico (preparado utilizando cloruro de oxalilo en diclorometano con 1 gota de DMF) en la etapa E. LCMS (m/z) . 330 M+1.

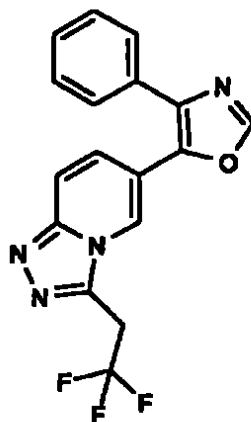
20

Ejemplo 7:

6-(4-Feniloxazol-5-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

25

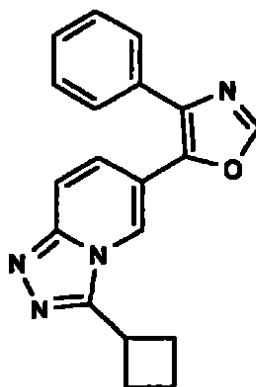
179



Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo 1, a partir del cloruro de ácido del ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (preparado utilizando cloruro de oxalilo en diclorometano con 1 gota de DMF) en la etapa E, y utilizando diclorotrifetilfosforano en acetonitrilo con trietilamina en la etapa F. LCMS (m/z) 345 M+1.

Ejemplo 8:

3-Ciclobutil-6-(4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



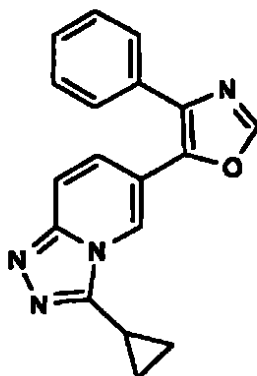
Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo 1, a partir de cloruro de ciclobutanocarbonilo en la etapa E. LCMS (m/z) 317 M+1.

5

Ejemplo 9:

3-Ciclopropil-6-(4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]piridina

10



15

Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo 1, a partir de cloruro de ciclopropanocarbonilo en la etapa E. LCMS (m/z) 303 M+1.

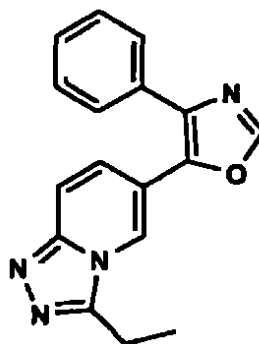
Ejemplo 10:

20

3-Etil-6-(4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-]
a]piridina

25

181



5

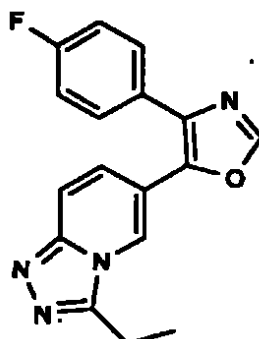
Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo 1, a partir de cloruro de propionilo en la etapa E. LCMS (m/z) 291 M+1.

10

Ejemplo 11:

3-Etil-6-[4-(4-fluorofenil)oxazol-5-il]-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

15



20

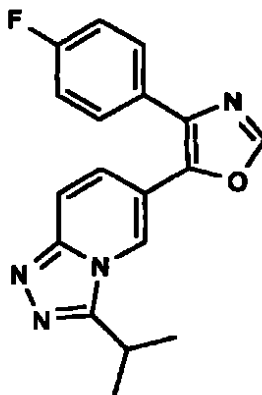
Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo 1, a partir de 4-fluorofeniltolilsulfonometilisocianuro en la etapa C, y cloruro de propionilo en la etapa E. LCMS (m/z) 309 M+1.

25

182

Ejemplo 12

6-[4-(4-Fluorofenil)oxazol-5-il]-3-isopropil-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



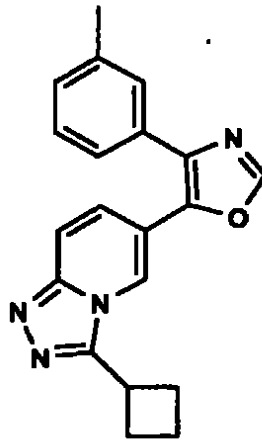
Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo 1, a partir de 4-fluorofeniltoilsulfonometilisocianuro en la etapa C. LCMS (m/z) 323 M+1.

Ejemplo 13:

3-Ciclobutil-6-(4-m-toliloxazol-5-il)-(1,2,4)-
triazolo[4,3-a]piridina

183

5



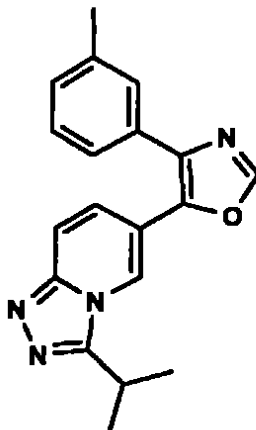
Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo 1, a partir de 3-metilfeniltolilsulfonometilisocianuro en la etapa C y cloruro de ciclobutanocarbonilo en la etapa E. LCMS (m/z) 331 M+1.

Ejemplo 14:

15

**3-Isopropil-6-(4-m-toliloxazol-5-il)-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]piridina**

20



25

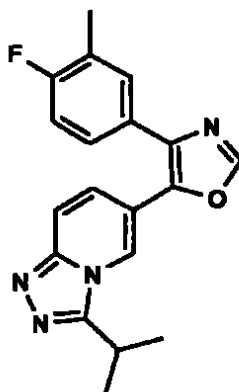
Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo

1, a partir de 3-metilfeniltoilsulfonometilisocianuro en la etapa C. LCMS (m/z) 319 M+1.

Ejemplo 15:

5 6-[4-(4-Fluoro-3-metilfenil)oxazol-5-il]-3-isopropil-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

10



15 Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo
1, a partir de 4-fluoro-3-metilfeniltoilsulfonometil-
isocianuro (preparado a partir de 4-fluoro-3-metil-
benzaldehído, preparado a partir de bromuro de 4-fluoro-3-
metilfenilmagnesio y DMF) en la etapa C. LCMS (m/z) 337
M+1.

20

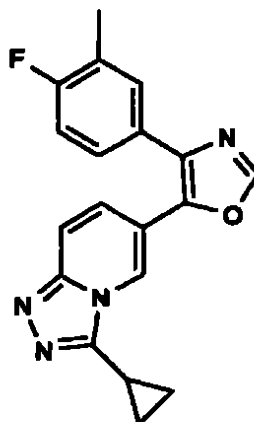
Ejemplo 16:

3-Ciclopropil-6-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)oxazol-5-il]-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

25

185

5



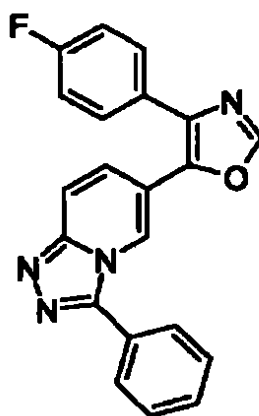
Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo 1, a partir de 4-fluoro-3-metilfeniltolilsulfonometil-isocianuro en la etapa C y cloruro de ciclopropilcarbonilo en la etapa E. LCMS (m/z) 335 M+1.

Ejemplo 17:

15

6-[4-(4-Fluorofenil)oxazol-5-yl]-3-fenil-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

20



25

Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo

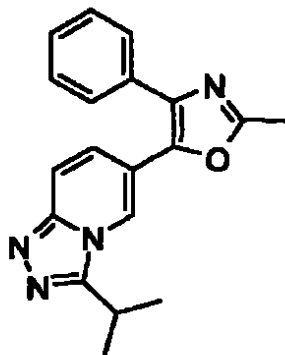
1, a partir de 4-fluorofeniltoilsulfonometilisocianuro en la etapa C y cloruro de benzoílo en la etapa E. LCMS (m/z) 357 M+1.

5

Ejemplo 18:

3-Isopropil-6-(2-metil-4-feniloxazol-5-il)-(1,2,4)-
triazolo[4,3-a]piridina

10



15

A) 2-Cloro-5-(2-metil-4-feniloxazol-5-il)piridina

20

Se añadieron con una jeringa 0,40 ml de cianuro de trimetilsililo a una solución agitada enfriada (0°C) de 6-cloropiridin-3-carbaldehído y 5 mg de yoduro de zinc en 3 ml de diclorometano en atmósfera de nitrógeno. Se retiró el baño de hielo y se agitó la solución/suspensión amarilla a 22°C durante 1,5 horas. Se diluyó la mezcla con bicarbonato de sodio acuoso diluido y se extrajo con diclorometano (2x). Se lavaron los extractos con agua, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentró el filtrado hasta un aceite amarillo. Se diluyó este aceite

25

con 1 ml de dietil éter seco (Et_2O) y se añadió lentamente con una jeringa a una mezcla agitada de 1,1 ml de bromuro de fenilmagnesio (3 M en Et_2O) y 1 ml de Et_2O a 0°C . Se calentó a reflujo la pasta resultante después de la adición

5 de 2 ml más de Et_2O . Después de 1,75 horas, se enfrió la mezcla a 22°C y se diluyó con 6 ml de ácido clorhídrico 2 N, 2 ml de Et_2O y 2 ml de acetato de etilo. Se agitó la mezcla durante 1 hora, después se extrajo con acetato de etilo (3x). Se lavaron los extractos de acetato de etilo

10 con agua, salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentró el filtrado hasta un aceite amarillo. Se purificó este material por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo/hexanos 35:65), proporcionando la benzoin-2-(6-cloropiridin-3-il)-2-

15 hidroxil-1-feniletanona. Se concentró entonces este material dos veces con 1 ml de piridina y 0,75 ml de anhídrido acético. Se calentó a reflujo el acetato resultante en 15 ml de ácido acético y 1,6 g de acetato de amonio. Se enfrió la mezcla a 22°C y se concentró hasta un aceite amarillo,

20 que se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso, y se extrajo con acetato de etilo (2x). Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentró el filtrado hasta un aceite naranja que se purificó por cromatografía

25 ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:3),

proporcionando 273 mg de 2-cloro-5-(2-metil-4-feniloxazol-5-il)piridina en forma de un solido amarillo claro.

B) 5-(2-Metil-4-feniloxazol-5-il)piridin-2-il-hidrazina

5 Se calentó a 70°C una mezcla de 120 mg de 2-cloro-5-(2-metil-4-feniloxazol-5-il)piridina en 1 ml de hidrazina (98%) a 70°C durante 45 minutos antes de la adición de 0,5 ml de diclorometano, para obtener una mezcla mejor de la hidrazina y la cloropiridina. Cuando se evaporó el
10 diclorometano, se añadieron 0,5 ml de etanol, y se calentó la mezcla durante 11 horas. Se separaron las capas. Se diluyó la capa de etanol con acetato de etilo y se lavó con carbonato de sodio acuoso (2x), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó el filtrado,
15 proporcionando 110 mg de 5-(2-metil-4-feniloxazol-5-il)piridin-2-il-hidrazina bruta en forma de un sólido naranja. Se utilizó este material sin purificación en la siguiente etapa.

C) N'-(5-(2-Metil-4-feniloxazol-5-il)piridin-2-il)hidrazida del ácido isobutírico

20 Se añadió a una solución agitada enfriada (0°C) de 5-(2-metil-4-feniloxazol-5-il)piridin-2-il-hidrazina en 0,5 ml de diclorometano y 0,3 ml de DMF y 0,325 ml de N,N-diisopropiletilamina, 0,02 ml de cloruro de isobutirilo.
25 Después de 5 minutos, se añadieron 0,005 ml adicionales de

cloruro de isobutirilo y se inactivó la reacción un minuto después con agua. Se extrajo la mezcla con diclorometano (3x), se lavó con agua (2x), salmuera (1x), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró el filtrado hasta un aceite naranja oscuro. Se purificó este aceite por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo/hexanos 5:1), proporcionando 23 mg de N'-[5-(2-metil-4-feniloxazol-5-il)piridin-2-il]hidrazida del ácido isobutírico en forma de un sólido naranja.

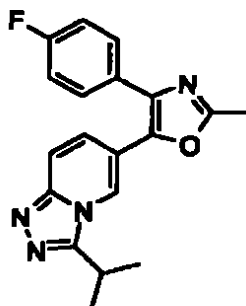
10 D) 3-Isopropil-6-(2-metil-4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Se calentó a 60°C una mezcla de 23 mg de N'-[5-(2-metil-4-feniloxazol-5-il)piridin-2-il]hidrazida del ácido isobutírico en 0,68 ml de oxicloruro de fósforo durante 16 horas. Se enfrió la mezcla a 22°C y se añadió lentamente a 25 ml de agua. Se alcalinizó la mezcla acuosa con hidróxido de sodio 3 N y se extrajo con acetato de etilo (3x). Se lavaron los extractos reunidos con salmuera, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentró el filtrado hasta un aceite amarillo oscuro. Se purificó este aceite por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo/metanol 97:3), proporcionando 14 mg de 3-isopropil-6-(2-metil-4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina en forma de un sólido amarillo claro. LCMS (m/z) 319 M+1. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,85

(d, 1H, J= 9,8 Hz), 7,60-7,62 (m, 2H), 7,42-7,49 (m, 4H), 3,32-3,34 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,51 (d, 6H, J= 6,7 Hz).

Ejemplo 19:

5 **6-[4-(4-Fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il]-3-isopropil-**
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



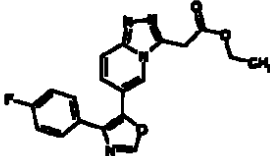
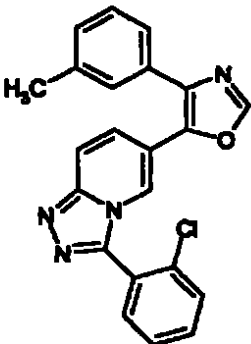
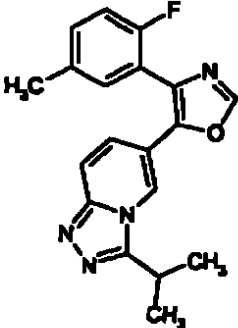
10

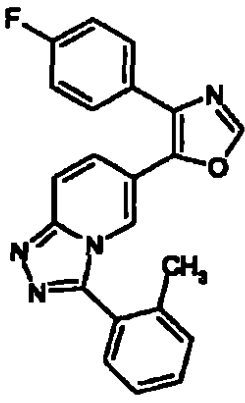
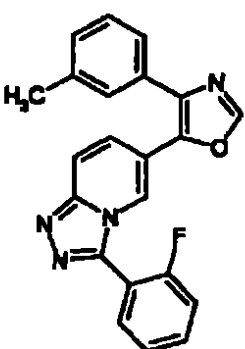
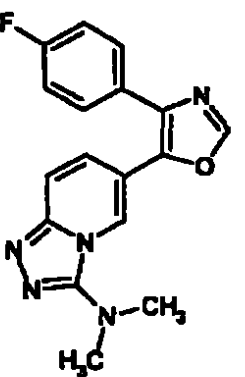
Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo 18, a partir de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio en la etapa A. LCMS (m/z) 337 M+1.

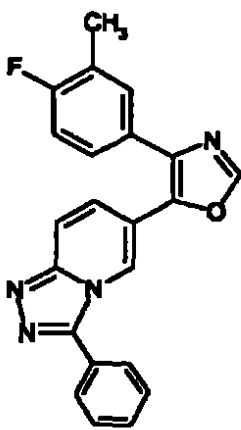
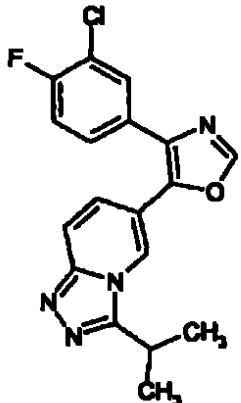
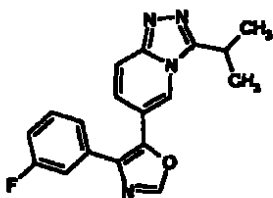
15

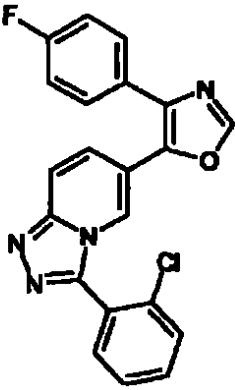
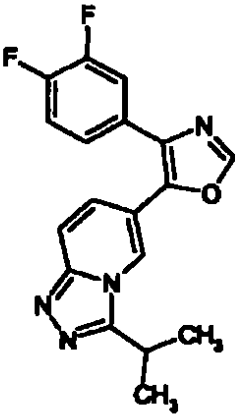
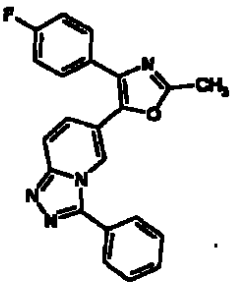
Los compuestos de los ejemplos 20-33 pueden prepararse según el procedimiento de los ejemplos 1-19.

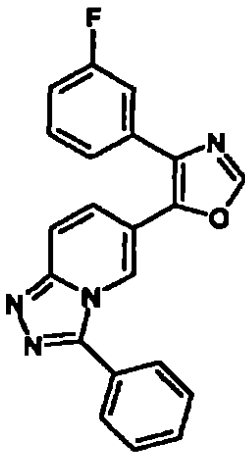
5

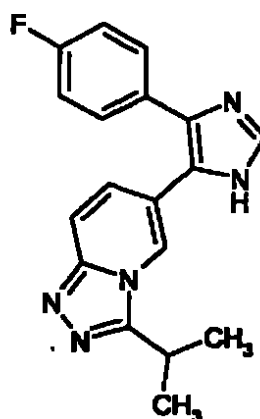
TABLA 1			
EJEMPLO N°	ESTRUCTURA MOL.	NOMBRE IUPAC	DATOS DE LCMS M/Z
20		éster etílico del ácido {6-[4-(4- fluorofenil)oxazol-5- il]-[1,2,4]triazolo- [4,3-b]-piridin-3- il)acético	367
21		3-(2-clorofenil)-6- (4-m-toliloxazol-5- il)-[1,2,4]triazolo- [4,3-a]piridina	387
22		6-[4-(2-fluoro-5- metilfenil)oxazol-5- il]-3-isopropil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridina	337

23		6-[4-(4-fluorofenil)- oxazol-5-il]-3-o- tolil-[1,2,4]- triazolo[4,3-b]- piridina	371
24		3-(2-fluorofenil)-6- (4-m-toliloxazol-5- il)-[1,2,4]triazolo- [4,3-b]piridina	371
25		{6-[4-(4-fluoro- fenil)oxazol-5-il]- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridin-3-il}di- metilamina	324

26		6-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)oxazol-5-il]-3-fenil-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]-piridina	371
27		6-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)oxazol-5-il]-3-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina	357
28		6-[4-(3-fluorofenil)-oxazol-5-il]-3-isopropil-[1,2,4]-triazolo[4,3-b]piridina	323

29		3-(2-clorofenil)-6-[4-(4-fluorofenil)-oxazol-5-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridina	391
30		6-[4-(3,4-difluorofenil)oxazol-5-il]-3-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina	341
31		6-[4-(4-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il]-3-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina	371

32		6-[4-(3-fluorophenyl)-oxazol-5-yl]-3-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina	357
----	---	--	-----

Ejemplo 33:**6-[5-(4-Fluorofenil)-3H-imidazol-4-yl]-3-isopropil-****[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina**

A) 3-Isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-
carbaldehído

Se calentó a reflujo una mezcla de 22,1 g de 5-bromo-2-fluoropiridina y 10 ml de hidrazina acuosa al 55% en 165

ml de piridina durante 7 horas. Se enfrió la mezcla a 22°C y se concentró hasta casi sequedad. Se suspendieron los sólidos amarillo claro resultantes en hidróxido de sodio acuoso y tolueno, se agitó y se recogieron los sólidos por
5 filtración a vacío, proporcionando 22 g de 5-bromopiridin-2-il-hidrazina en forma de un sólido amarillo claro.

Se añadieron gota a gota a una solución agitada enfriada (0°C) de 5,5 g de 5-bromopiridin-2-il-hidrazina en 40 ml de diclorometano, 30 ml de N,N-dimetilformamida
10 y 26 ml de N,N-diisopropiletilamina, 3,1 ml de cloruro de isobutilo. Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora y se formó un precipitado. Se diluyó la mezcla con agua y se recogieron los sólidos por filtración, proporcionando 5,9 g de N'-(5-bromopiridin-2-il)hidrazida del ácido
15 isobutírico en forma de un sólido amarillo claro.

Se calentó a 80°C una mezcla de 3 g de N'-(5-bromopiridin-2-il)hidrazida del ácido isobutírico en 25 ml de oxicloruro de fósforo durante 18 horas. Se enfrió la mezcla con un baño de hielo y se añadió lentamente a un
20 vaso de precipitados de hidróxido de sodio diluido. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x), se lavaron los extractos con salmuera, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentró el filtrado, proporcionando 3,4 g de un aceite oscuro. Se purificó este aceite por
25 cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de

etilo:hexanos 6:1), proporcionando 2,0 g de 6-bromo-3-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina en forma de un aceite oscuro.

Se añadió lentamente a una solución marrón oscuro
5 agitada enfriada (0°C) de 0,48 g de 6-bromo-3-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina en 5 ml de tetrahidrófurano, 1,3 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano. Después de 30 minutos, se añadió N,N-dimetilformamida; se retiró el baño de hielo y se calentó
10 la mezcla a 50°C durante 150 minutos. Se enfrió la mezcla a 22°C, se diluyó con ácido clorhídrico 1 M y se agitó durante 10 minutos. Se alcalinizó la mezcla con carbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x). Se lavaron los extractos reunidos con salmuera (2x),
15 se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentró el filtrado, proporcionando un sólido amarillo claro que se cristalizó (acetato de etilo, hexanos y metanol), proporcionando 0,19 g de 3-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carbaldehído en forma de un sólido amarillo
20 claro.

B) 6-[5-(4-Fluorofenil)-3H-imidazol-4-il]-3-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Se agitó una solución de 0,2 g de 3-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridin-6-carbaldehído en 50 ml de
25 tetrahidrofurano y 0,1 g de hidróxido de amonio concentrado

a 22°C durante 18 horas. Se añadieron al intermedio imina así formado 0,09 g de piperazina y 0,3 g de 4-fluorofeniltoilsulfonometilisocianuro. Se agitó la mezcla resultante a 22°C durante 24 horas antes de diluir la mezcla con agua y extraer con diclorometano. Se lavaron los extractos con agua, salmuera, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo/metanol 85:15), proporcionando 6-[5-(4-fluorofenil)-3H-imidazol-4-il]-3-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, que cristalizó en reposo hasta un sólido blanco. LCMS m/z 322 (M+1). Para trabajos relacionados, véase Sisko, J.; Kassick, A.J.; Mellinger, M.; Filan, J.J.; Allen, A.; Olsen, M.A. J. Org. Chem. 2000, 65, 1516-1524.

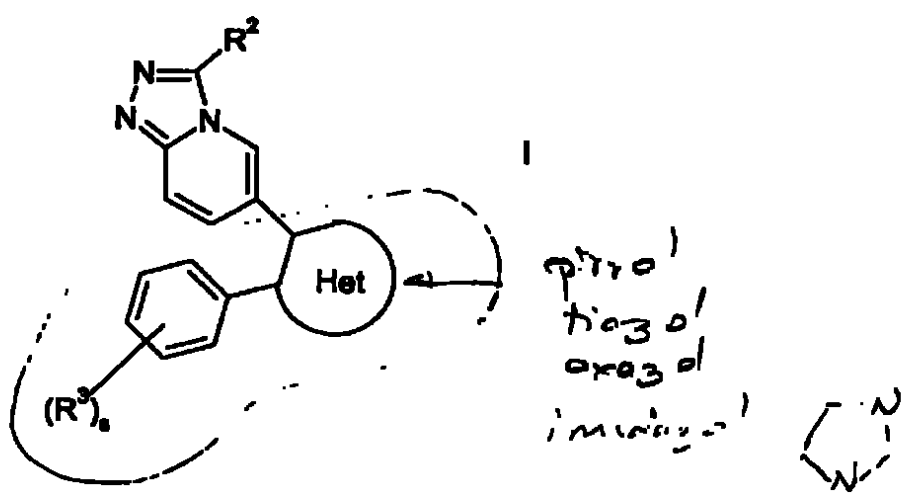
268

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

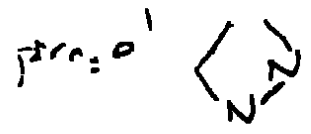
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula

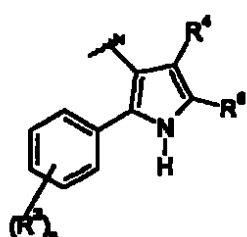
10



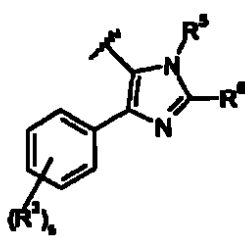
en la que Het es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que, tomado conjuntamente con (R³)_n-fenilo, se selecciona del grupo constituido por:



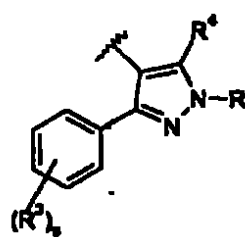
5



(a)

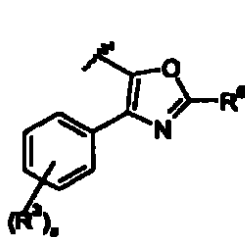


(b)

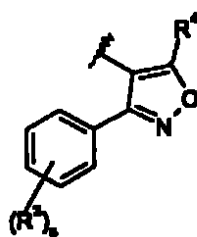


(c)

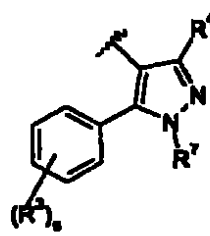
10



(d)

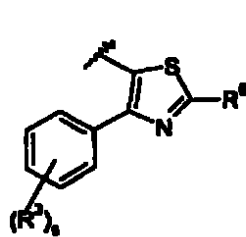


(e)

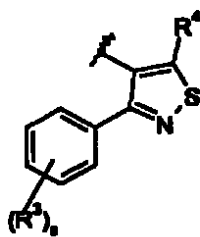


(f)

15



(g)



(h)

cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno,
 alquilo (C_1-C_6), fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo
 (C_1-C_{10}) y cicloalquilo (C_3-C_{10}); pudiendo estar opcionalmente
 sustituido cada uno de los anteriormente citados
 sustituyentes R^1 alquilo (C_1-C_6), fenilo, heteroarilo (C_1-
 C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}) y cicloalquilo (C_3-C_{10}) con uno
 a cuatro restos seleccionados independientemente del grupo

constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6),
 alquino (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), fenilo,
 heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo
 (C_3-C_{10}), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6),
 5 fenoxi, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, heterocicli (C_1-C_{10})-O-,
 cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-
 SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, -NO₂-, amino, alquil (C_1-C_6)-amino,
 [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, alquil (C_1-C_6)-
 (C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[alquil (C_1-C_6)-N]-, fenil-
 10 (C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[alquil (C_1-C_6)-N]-, -CN, alquil
 (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-,
 heterocicli (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, HO-
 (C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-
 NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-,
 15 fenil-[alquil (C_1-C_6)-N]-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-
 (C=O)-, heterocicli (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-
 NH-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O- y fenil-(C=O)-; pudiendo
 tomarse dos grupos R¹ alquilo (C_1-C_6) conjuntamente con el
 átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un
 20 anillo heterocíclico o heteroarílico de cinco a seis
 miembros;

R² se selecciona del grupo constituido por hidrógeno,
 -CN, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6),
 cicloalquilo (C_3-C_{10}), fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}),
 25 heterociclilo (C_1-C_{10}) y (R¹)₂-N-; pudiendo estar

opcionalmente sustituido cada uno de los sustituyentes
 anteriormente citados alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}),
 fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}) y heterociclilo (C_1-C_{10}) de forma
 independiente con uno a cuatro restos independientemente
 5 seleccionados del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6),
 alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6),
 fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}),
 heterociclilo (C_1-C_{10}), formilo, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-,
 fenil-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, alquil
 10 (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-
 (C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-,
 -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino,
 alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-,
 fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-,
 15 H₂N-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-HN-(C=O)-NH-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-NH-,
 alquil (C_1-C_6)-HN-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-,
 [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-
 HN-(C=O)-NH-, (fenil-)₂N-(C=O)-NH-, fenil-HN-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-,
 (fenil-)₂N-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, alquil
 20 (C_1-C_6)-O-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-,
 fenil-O-(C=O)-NH-, fenil-O-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-,
 alquil (C_1-C_6)-SO₂NH-, fenil-SO₂NH-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-,
 fenil-SO₂-, hidroxí, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6),
 fenoxi, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, fenil-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-
 25 O-, alquil (C_1-C_6)-HN-(C=O)-O-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)-O-,

fenil-HN-(C=O)-O-, (fenil-),-N-(C=O)-O-; pudiendo, cuando el citado R² fenilo contiene dos sustituyentes adyacentes, tomarse opcionalmente dichos sustituyentes conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de cinco a seis miembros; pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de los citados restos que contienen un fenilo alternativo con uno o dos radicales seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo (C₁-C₆), halo-, alcoxi (C₁-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₆) y perhaloalcoxi (C₁-C₆);

cada R³ se selecciona independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₆), fenilo, heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), hidroxil, alcoxi (C₁-C₆), perhaloalcoxi (C₁-C₆), fenoxil, heteroaril (C₁-C₁₀)-O-, heterocicliil (C₁-C₁₀)-O-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-O-, alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-NH-SO₂-, -NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, -CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-(C=O)-, heterocicliil (C₁-C₁₀)-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-

(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-, heterociclíil (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-NH-(C=O)- y alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-; pudiendo tomarse opcionalmente dos sustituyentes
 5 R³ adyacentes, conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos, para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de cinco a seis miembros;

s es un número entero de cero a cinco;

R⁴ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del
 10 grupo constituido por hidrógeno, halo o R⁹-B-(CH₂)_n-;

n es un número entero de cero a seis;

cada B es independientemente un enlace, -(CHR¹⁰)-, -O-, -S-, -(SO₂)-, -(C=O)-, -O-(C=O)-, -(C=O)-O-, -(C=O)-NR¹⁰-, -(R¹⁰-N)-, -(R¹⁰-N)-SO₂-, -(R¹⁰-N)-(C=O)-, -SO₂-(NR¹⁰)-, -
 15 (R¹⁰-N)-(C=O)-(NR¹¹)-, -(O)-(C=O)-(NR¹⁰)- o -(R¹⁰-N)-(C=O)-O-;

R⁵ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por hidrógeno, R¹⁴-(CR¹⁵H)_p-, fenilo, heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclíilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-(SO₂)-, fenil-(SO₂)-, H₂N-(SO₂)-,
 20 alquil (C₁-C₆)-NH-(SO₂)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(SO₂)-, fenil-NH-(SO₂)-, (fenil-)₂N-(SO₂)-, R¹⁶-alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-(C=O)-, heterociclíil (C₁-C₁₀)-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, heterociclíil (C₁-C₁₀)-O-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-
 25 O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, fenil-NH-

(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-, heterociclil (C₁-C₁₀)-
 NH-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-
 (C=O)-, (fenil-)₂N-(C=O)-, fenil-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-,
 heteroaril (C₁-C₁₀)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-,
 5 heterociclil (C₁-C₁₀)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)- y
 cicloalquil (C₃-C₁₀)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-; pudiendo
 estar cada uno de los anteriormente citados sustituyentes
 R⁵ y R⁷ fenilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo
 opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno
 10 a cuatro restos seleccionados independientemente del grupo
 constituido por halo-, R¹⁶-alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆),
 alquinilo (C₂-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-
 C₁₀), fenilo, bencilo, heterociclilo (C₁-C₁₀), heteroarilo
 (C₁-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-SO₂-, formilo, -CN, alquil (C₁-C₆)-
 15 (C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(C=O)-, fenil-(C=O)-,
 heterociclil (C₁-C₁₀)-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-(C=O)-, HO-
 (C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-O-
 (C=O)-, heterociclil (C₁-C₁₀)-O-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-
 (C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-,
 20 heterociclil (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-NH-
 (C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, fenil-[(alquil (C₁-C₆))-
 N]-(C=O)-, hidroxil, alcoxi (C₁-C₆), perhaloalcoxi (C₁-C₆),
 cicloalquil (C₃-C₁₀)-O-, fenoxil, heterociclil (C₁-C₁₀)-O-,
 heteroaril (C₁-C₁₀)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, cicloalquil
 25 (C₃-C₁₀)-(C=O)-O-, fenil-(C=O)-O-, heterociclil (C₁-C₁₀)-

(C=O)-O-, heteroaril (C₁-C₁₀)-(C=O)-O-, -NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, formamidilo, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-NH-, heterociclíil (C₁-C₁₀)-(C=O)-NH-, heteroaril (C₁-C₁₀)-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, fenil-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-SO₂NH, fenil-SO₂NH-, heterociclíil (C₁-C₁₀)-SO₂NH- y heteroaril (C₁-C₁₀)-SO₂NH-; pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los citados restos fenilo y heteroarilo con uno o dos radicales seleccionados independientemente de halo-, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), perfluoroalquilo (C₁-C₆) y perfluoroalcoxi (C₁-C₆);

p es un número entero de uno a seis;

R⁹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, -CF₃, -CN, R¹³-(R¹²CH)_m-, fenilo, heterociclíilo (C₁-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₁₀) y cicloalquilo (C₃-C₁₀); pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los anteriormente citados sustituyentes R⁹ fenilo, heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclíilo (C₁-C₁₀) y cicloalquilo (C₃-C₁₀) con uno a cuatro restos seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C₁-C₆), alquénilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₆), fenilo, heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclíilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), hidroxí, alcoxi (C₁-C₆), perhaloalcoxi (C₁-C₆), fenoxí, heteroaril (C₁-C₁₀)-O-, heterociclíil (C₁-C₁₀)-O-,

cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-
 SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, -NO₂, amino, alquil (C_1-
 C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-,
 alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-
 5 C_6))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-
 N]-, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril
 (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil
 (C_3-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-,
 H₂N(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-
 10 (C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-,
 heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heterociclil (C_1-C_{10})-NH-
 (C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-
 O- y fenil-(C=O)-O-; pudiendo tomarse opcionalmente dos
 sustituyentes R⁹ adyacentes de los citados fenilo,
 15 heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}) y cicloalquilo
 (C_3-C_{10}), conjuntamente con el carbono o heteroátomo al que
 están unidos, para formar un anillo carbocíclico o
 heterocíclico de cinco o seis miembros;

m es un número entero de uno a seis;

20 R¹⁰ es hidrógeno, alquil (C_1-C_6)-SO₂- o alquilo (C_1-C_6);

R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

cada R¹² se selecciona independientemente del grupo
 constituido por hidrógeno, amino, alcoxi (C_1-C_6) y alquilo
 (C_1-C_6);

25 R¹³ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno,

alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), fenilo, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), fenoxi, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, heterocicli (C_1-C_{10})-O-,
 5 cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, fenil-SO₂-NH-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-[alquil (C_1-C_6)]-N-, fenil-SO₂-[alquil (C_1-C_6)]-N-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil
 10 (C_1-C_6)-(C=O)-[alquil (C_1-C_6)]-N-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[alquil (C_1-C_6)]-N-, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterocicli (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-,
 15 [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[alquil (C_1-C_6)]-N-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heterocicli (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O- y fenil-(C=O)-O-;

R¹⁴ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno,
 20 halo-, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}), fenilo, heterociclilo (C_1-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}), fenil-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, fenil-SO₂-, H₂N-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-SO₂-, fenil-NH-SO₂-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-SO₂-, (fenil-)₂-N-SO₂-,
 25 formilo, -CN, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-,

heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, heterociclíil (C_1-C_{10})-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heterociclíil (C_1-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N -(C=O)-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, 5 cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, heterociclíil (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, heterociclíil (C_1-C_{10})-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, cicloalquil (C_3- 10 C_{10})-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, hidroxil, R^{16} -alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, fenoxil, heterociclíil (C_1-C_{10})-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-O-, fenil-(C=O)-O-, heterociclíil (C_1-C_{10})-(C=O)-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-O-, 15 O-, -NO₂, amino, R^{16} -alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, formamidilo, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-NH-, heterociclíil (C_1-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-NH-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, 20 R^{16} -alquil (C_1-C_6)-SO₂NH-, cicloalquil (C_3-C_{10})-SO₂NH-, fenil-SO₂NH-, heterociclíil (C_1-C_{10})-SO₂NH- y heteroaril (C_1-C_{10})-SO₂NH-; pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los anteriormente citados sustituyentes R^{16} fenilo, heterociclíilo, heteroarilo o cicloalquilo de forma 25 independiente con uno a cuatro restos seleccionados

independientemente del grupo constituido por halo-, R^{16} -alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}), fenilo, bencilo, heterociclico (C_1-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_{10}), alquil

5 (C_1-C_6)- SO_2 -, formilo, -CN, R^{16} -alquil- (C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heterociclico (C_1-C_{10})-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heterociclico (C_1-C_{10})-O-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N -(C=O)-,

10 R^{16} -alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, heterociclico (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroaril (C_1-C_{10})-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-[(alquil (C_1-C_6))-N]-(C=O)-, hidroxil, R^{16} -alcoxi (C_1-C_{10}), perhaloalcoxi (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_{10})-O-, fenoxil,

15 heterociclico (C_1-C_{10})-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-O-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-O-, fenil-(C=O)-O-, heterociclico (C_1-C_{10})-(C=O)-O-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-O-, -NO₂, amino, R^{16} -alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂amino, formamidilo, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-,

20 cicloalquil (C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-NH-, heterociclico (C_1-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroaril (C_1-C_{10})-(C=O)-NH-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, fenil-(C=O)-[(alquil (C_1-C_6))-N]-, R^{16} -alquil (C_1-C_6)-SO₂NH-, cicloalquil (C_3-C_{10})-SO₂NH-, fenil-SO₂NH-, heterociclico (C_1-C_{10})-SO₂NH- y heteroaril (C_1-C_{10})-SO₂NH-; pudiendo estar

25

opcionalmente sustituidos cada uno de los citados restos fenilo y heteroarilo con uno o dos radicales seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), perfluoroalquilo (C_1-C_6) y

5 perfluoroalcoxi (C_1-C_6);

cada R^{15} se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H_2N -(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, hidroxí, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-

10 O-, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, formamidilo y alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-;

cada R^{16} se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo-, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), heterociclilo (C_1-C_{10}), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, H_2N -(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, hidroxí, alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, -NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)amino,

15 [alquil (C_1-C_6)]₂amino, formamidilo y alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-; pudiendo estar opcionalmente sustituido el citado heterociclilo (C_1-C_{10}) con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), bencilo, amino,

20 alquil (C_1-C_6)amino y [alquil (C_1-C_6)]₂-amino;

25

o R^4 y R^6 o R^4 y R^7 o R^5 y R^6 pueden tomarse conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un anillo saturado, insaturado o aromático de cinco a diez miembros opcionalmente sustituido, que contiene

5 opcionalmente de dos a tres heteroátomos seleccionados independientemente de NH, N, O, S, SO o SO₂, pudiendo estar opcionalmente sustituido el citado anillo con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo

10 constituido por oxo, halo-, alquilo (C₁-C₆), fenilo, heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), hidroxil, alcoxi (C₁-C₆), fenoxi, heteroaril (C₁-C₁₀)-O-, heterociclil (C₁-C₁₀)-O-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-O-, alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, fenil-S-, fenil-(S=O)-, fenil-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-NH-SO₂, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂,

15 fenil-NH-SO₂-, (fenil)₂-N-SO₂-, fenil-[N-alquil (C₁-C₆)]-SO₂-, formilo, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-(C=O)-, heterociclil (C₁-C₁₀)-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, heterociclil (C₁-C₁₀)-O-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-O-(C=O)-,

20 H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-, heteroaril (C₁-C₁₀)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-, heterociclil (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-, heterociclil (C₁-C₁₀)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-,

25 cicloalquil (C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-[(alquil

$(C_1-C_6)) - N] - (C=O) -$, amino, alquil (C_1-C_6) amino, [alquil $(C_1-C_6)]_2$ amino, alquil $(C_1-C_6) - SO_2 - NH -$, fenil- $SO_2 - NH -$, alquil $(C_1-C_6) - SO_2 - [(alquil (C_1-C_6)) - N] -$, fenil- $SO_2 - [(alquil (C_1-C_6)) - N] -$, formamidilo, alquil $(C_1-C_6) - (C=O) - NH -$, alquil $(C_1-C_6) - (C=O) - [(alquil (C_1-C_6)) - N] -$, fenil- $(C=O) - NH -$, fenil- $(C=O) - [(alquil (C_1-C_6)) - N] -$, heteroaril $(C_1-C_{10}) - (C=O) - NH$, heteroaril $(C_1-C_{10}) - (C=O) - [(alquil (C_1-C_6)) - N] -$, heterociclil $(C_1-C_{10}) - (C=O) - NH -$, heterociclil $(C_1-C_{10}) - (C=O) - [(alquil (C_1-C_6)) - N] -$, cicloalquil $(C_3-C_{10}) - (C=O) - NH -$, cicloalquil $(C_3-C_{10}) - (C=O) - [(alquil (C_1-C_6)) - N]$, $H_2N(C=O) - NH -$, alquil $(C_1-C_6) - HN - (C=O) - NH -$, alquil $(C_1-C_6) - HN - (C=O) - [(alquil (C_1-C_6)) - N] -$, [alquil $(C_1-C_6)]_2 - N - (C=O) - NH -$, [alquil $(C_1-C_6)]_2 - N - (C=O) - [(alquil (C_1-C_6)) - N] -$, fenil- $HN - (C=O) - NH -$, fenil- $HN - (C=O) - [(alquil (C_1-C_6)) - N] -$, (fenil) $_2 - N - (C=O) - NH -$, (fenil) $_2 - N - (C=O) - [(alquil (C_1-C_6)) - N] -$, heteroaril $(C_1-C_{10}) - HN - (C=O) - NH -$, heteroaril $(C_1-C_{10}) - HN - (C=O) - [(alquil (C_1-C_6)) - N] -$, [heteroaril $(C_1-C_{10})]_2 - N - (C=O) - [(alquil (C_1-C_6)) - N] -$, [heteroaril $(C_1-C_{10})]_2 - N - (C=O) - NH -$, heterociclil $(C_1-C_{10}) - HN - (C=O) - NH -$, heterociclil $(C_1-C_{10}) - HN - (C=O) - [(alquil (C_1-C_6)) - N] -$, [heterociclil $(C_1-C_{10})]_2 - N - (C=O) - [alquil (C_1-C_6) - N] -$, [heterociclil $(C_1-C_{10})]_2 - N - (C=O) - [(alquil (C_1-C_6)) - N] -$, [heterociclil $(C_1-C_{10})]_2 - N - (C=O) - NH -$, cicloalquil $(C_3-C_{10}) - HN - (C=O) - NH -$, cicloalquil $(C_3-C_{10}) - HN - (C=O) - [(alquil (C_1-C_6)) - N] -$, [cicloalquil $(C_3-C_{10})]_2 - N - (C=O) - [(alquil (C_1-C_6)) - N] -$, [cicloalquil $(C_3-C_{10})]_2 - N - (C=O) - NH -$, alquil $(C_1-C_6) - (C=O) - O -$,

fenil-(C=O)-O-, heteroaril (C₁-C₁₀)-(C=O)-O-, heterociclil
 (C₁-C₁₀)-(C=O)-O-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(C=O)-O-, alquil (C₁-
 C₆)-NH-(C=O)-O-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-O-, fenil-NH-
 (C=O)-O-, heteroaril (C₁-C₁₀)-NH-(C=O)-O-, heterociclil (C₁-
 5 C₁₀)-NH-(C=O)-O- y cicloalquil (C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-O-;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

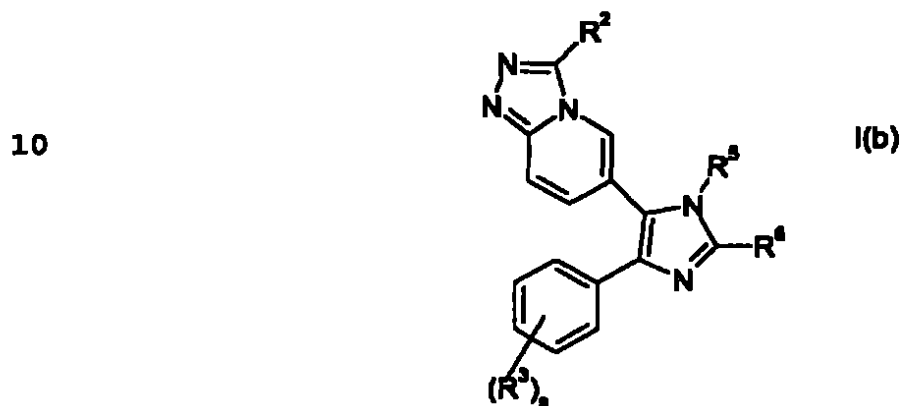
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
 R² es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, fenilo,
 10 cicloalquilo (C₃-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₁₀) o heterociclilo
 (C₁-C₁₀).

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
 R² es alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno a
 15 cuatro grupos seleccionados independientemente de halo-,
 hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-
 C₆), alcoxi (C₁-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₆), perhaloalcoxi
 (C₁-C₆), -CN, -NO₂, amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-
 C₆)]₂-amino, HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-
 20 O-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-CO₂-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-,
 alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[(alquil (C₁-
 C₆))-N]-, alquil (C₁-C₆)-[(alquil (C₁-C₆))-N]-(C=O)-, alquil
 (C₁-C₆)-SO₂NH-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-; fenil-(C=O)-
 opcionalmente sustituido, fenil-(C=O)-O- opcionalmente
 25 sustituido, fenoxi opcionalmente sustituido, fenil-NH-

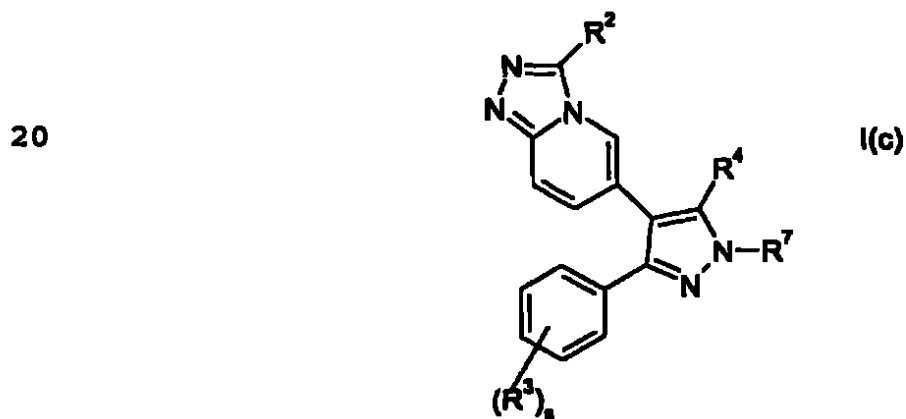
(C=O) - opcionalmente sustituido, fenil-[(alquil (C₁-C₆))-N] -
 (C=O) - opcionalmente sustituido, fenil-(C=O)-NH-
 opcionalmente sustituido y fenil-(C=O)-[(alquil (C₁-C₆))-N] -
 opcionalmente sustituido.

5

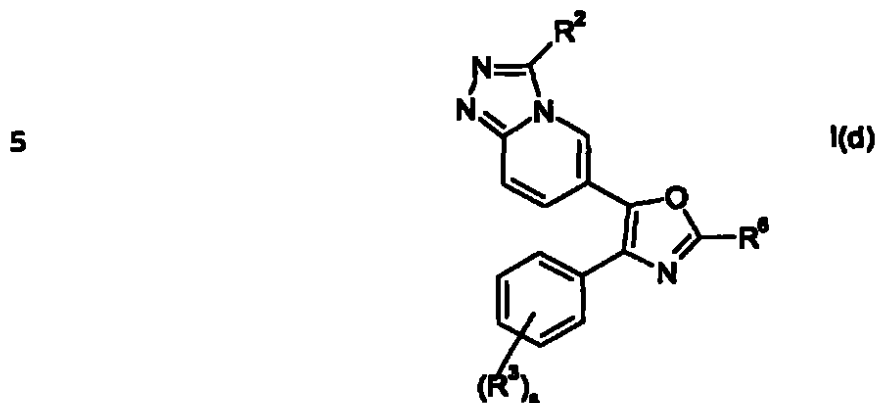
4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
 el compuesto tiene la fórmula



5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
 el compuesto tiene la fórmula

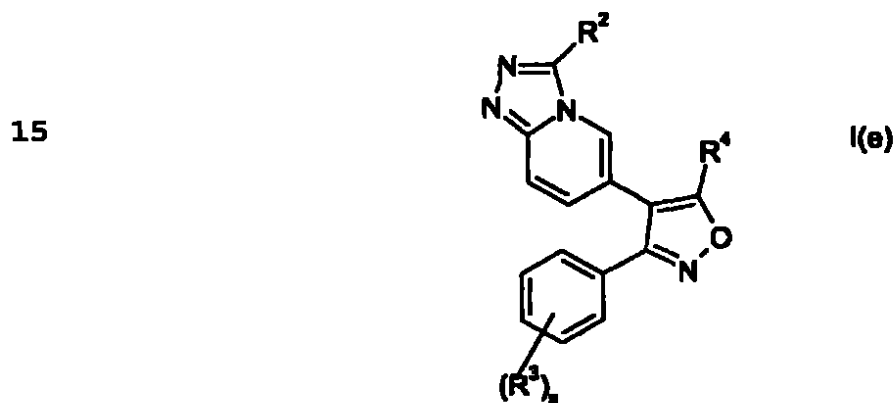


6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula



10

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

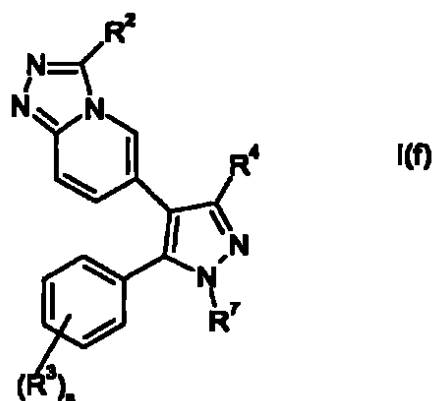


20

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

25

5



10

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 es hidrógeno.

15

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^7 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}), heterociclilo (C_1-C_{10}) y cicloalquilo (C_3-C_{10}).

20

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es hidrógeno.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que s es un número entero de cero a dos y cada R^3 se selecciona independientemente del grupo constituido por halo-, alquilo (C_1-C_6), perhaloalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), perhaloalcoxi (C_1-C_6) y -CN.

25

13. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

el citado compuesto se selecciona del grupo constituido por:

3-Isopropil-6-(4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4] triazolo-
[4,3-a]piridina;

5 3-etil-6-(4-m-toliloxazol-5-il)-[1,2,4] triazolo[4,3-
a]piridina;

3-ciclopropil-6-[4-(4-fluorofenil)oxazol-5-il]-
[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;

10 3-ciclobutil-6-[4-(4-fluorofenil)oxazol-5-il]-
[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina;

3-ciclobutil-6-(4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4] triazolo-
[4,3-a]piridina;

3-ciclopropil-6-(4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4] triazolo-
[4,3-a]piridina;

15 3-etil-6-(4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4] triazolo[4,3-
a]piridina;

3-etil-6-[4-(4-fluorofenil)oxazol-5-il]-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]piridina;

20 6-[4-(4-fluorofenil)oxazol-5-il]-3-isopropil-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]piridina;

3-ciclobutil-6-(4-m-toliloxazol-5-il)-[1,2,4] triazolo-
[4,3-a]piridina;

3-isopropil-6-(4-m-toliloxazol-5-il)-[1,2,4] triazolo-
[4,3-a]piridina;

25 6-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)oxazol-5-il]-3-isopropil-

[1,2,4] triazolo[4,3-a] piridina;

3-ciclopropil-6-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)oxazol-5-il]-[1,2,4] triazolo[4,3-a] piridina;

5 6-[4-(4-fluorofenil)oxazol-5-il]-3-fenil-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a] piridina;

3-isopropil-6-(2-metil-4-feniloxazol-5-il)-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a] piridina; y

6-[4-(4-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il]-3-isopropil-
[1,2,4] triazolo[4,3-a] piridina.

10

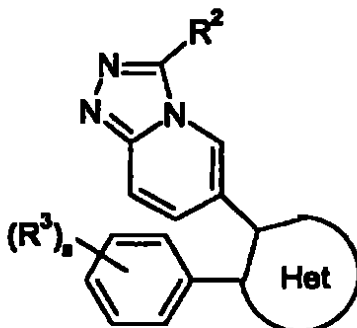
14. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad
mediada por ERK/MAP quinasa en un mamífero necesitado de
ello, que comprende administrar al citado mamífero una
cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las
15 reivindicaciones precedentes.

15. Una composición farmacéutica para el tratamiento
de una afección que puede tratarse mediante la inhibición
de la ERK/MAP quinasa en un mamífero, incluyendo un humano,
20 que comprende una cantidad de un compuesto de la
reivindicación 1 eficaz en dicho tratamiento, y un vehículo
farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

La presente invención se refiere a nuevas triazolopiridinas de fórmula I

5



I:

10

en la que Het es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno a dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, debiendo ser nitrógeno al menos uno de dichos heteroátomos;

15

R² se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) u otros sustituyentes adecuados;

R³ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno alquilo (C₁-C₆) u otros sustituyentes adecuados;

s es un número entero de cero a cinco;

20

a intermediarios para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso medicinal. Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de las MAP quinasas, preferiblemente de la P38 quinasa. Son útiles en el tratamiento de la inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, cáncer, reperfusión o

25

293

290

221

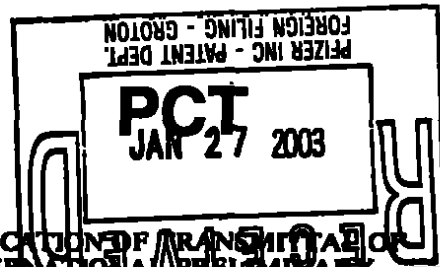
isquemia en la apoplejía o en el ataque cardiaco,
enfermedades autoinmunes y otros trastornos.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

LUMB, J. Trevor
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

13/01/2003

Applicant's or agent's file reference

PC11890AGXB

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB 02/00424

International filing date (day/month/year)

08/02/2002

Priority date (day/month/year)

09/03/2001

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/

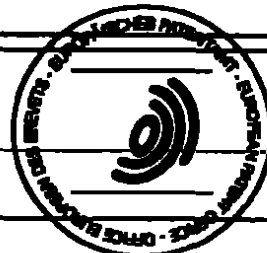


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

ALMAE MURILLO J

Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference PC1189QAGKB	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPBA/416)	
International application No. PCT/IB 02/ 00424	International filing date (day/month/year) 08/02/2002	Priority date (day/month/year) 09/03/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D471/04		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25/03/2002	Date of completion of this report 08/01/2003
Name and mailing address of the IPBA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPBA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/ IB 02/ 00424

29A
293

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

294

294

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/435 A61P29/00 //(C07D471/04,249:00,
221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 76 499 A (ADAMS JERRY LEROY ET AL.) 26 May 1998 (1998-05-26) - cited in the application column 1, line 37 - line 51; claim 1	1-4, 15
X	US 5 716 972 A (ADAMS JERRY LEROY ET AL.) 10 February 1998 (1998-02-10) cited in the application column 1, line 37 - line 51; claim 1	1-4, 15
A	US 5 716 955 A (ADAMS JERRY L ET AL.) 10 February 1998 (1998-02-10) cited in the application the whole document	1-15
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 May 2002

Date of mailing of the international search report

08/05/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5816 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 ops nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/IB 02/00424

245

200

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 576499	A	NONE	
US 5716972	A	10-02-1998	
		US 6008235 A	28-12-1999
		DE 69322254 D1	07-01-1999
		DE 69322254 T2	29-04-1999
		EP 0624159 A1	17-11-1994
		JP 3264492 B2	11-03-2002
		JP 7503018 T	30-03-1995
US 5716955	A	10-02-1998	
		US 5811549 A	22-09-1998
		AU 726084 B2	02-11-2000
		AU 1578297 A	01-08-1997
		BG 63361 B1	30-11-2001
		BG 102613 A	30-07-1999
		BG 63362 B1	30-11-2001
		BG 102614 A	30-07-1999
		BR 9706934 A	24-10-2000
		CN 1213307 A	07-04-1999
		EP 0935465 A1	18-08-1999
		HU 9900645 A2	28-06-1999
		JP 2000503303 T	21-03-2000
		NO 983181 A	10-09-1998
		NZ 327052 A	28-01-2000
		PL 327934 A1	04-01-1999
		SK 92798 A3	07-05-1999
		SK 92898 A3	07-05-1999
		TR 9801360 T2	21-10-1998
		WO 9725046 A1	17-07-1997
		US 6214844 B1	10-04-2001
		ZA 9700175 A	04-11-1997
WO 0006563	A	10-02-2000	
		AU 5234799 A	21-02-2000
		EP 1109803 A1	27-06-2001
		WO 0006563 A1	10-02-2000
		US 6207687 B1	27-03-2001
		US 2002026056 A1	28-02-2002

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION X MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de 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 ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 83865684 00000000

Folios: 48

Fecha (MM): 2003-06-14 00:54:00

Fecha:

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE.
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC.

REFERENCIA:	Radicación N°	03-69684
	Solicitud internacional	PCT/IB02/00424
	Fecha inicio fase nacional	09/10/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1076
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, 29 JUL. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.