

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 1,779
FECHA : ENERO 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-088883- -00012-0000

Fecha: 2009-01-14 10:46:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 413

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OS TAMAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79928284	09/01/2009	927,750.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	266,000.00
		TOTAL :	\$ 266,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

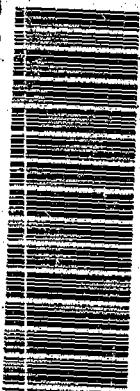
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. 05-088883-A DIVISIONAL

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

CECBA - LEY 404 GCBA

LEGALIZATION

040914295263



10:41:40
\$20.00
14/09/2004



14090
Colombia 8

N 003948149

FOLIO 1.265.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NUMERO SEISCIENTOS

CUARENTA Y DOS.- En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la Rep6blica

Argentina, a diez de septiembre de dos mil cuatro, ante mi, Escribano Autori-

zante, **COMPARECE** el Doctor **Daniel GOYTIA**, argentino, mayor de edad,

casado, L.E. n6mero 4.526.965, domiciliado en Avenida Leandro N. Alem

449, 3° piso, de esta Ciudad.- El compareciente es persona h6bil y de mi

conocimiento, doy fe, as6 como que **DICE**: I.- Que por escritura de fecha 11

de junio de 2003, pasada al folio 1048 del Protocolo de este mismo Registro,

a mi cargo, se protocoliz6 un **PODER** otorgado por **ARRAY BIOPHARMA,**

INC., domiciliado en 1885 33rd Street, Boulder, Colorado 80301, USA, a su

favor.- II.- Que viene por la presente a **SUSTITUIR** el citado mandato, reser-

v6ndose para si las facultades, a favor de **"CARLOS TAMAYO & ASOCIA-**

DOS" y/o **Carlos Orlando Maya Rodriguez** y/o **Gustavo Calderon Rosero**

y/o **Carmen Graciela Florez** y/o **Clara Cortes Charry** y/o **Mayerling Rocio**

Castelblanco S., con domicilio en Carrera 13A N° 28-38, Buffette 245, Man-

zana 02, Parque Central Bavaria, Bogot6, **COLOMBIA,** para actuar en dicho

pa6s con las siguientes facultades: "...poder amplio y suficiente para recabar

de las autoridades nacionales que corresponda sean estas administrativas

y/o judiciales la obtenci6n de **"PATENTES, MARCAS, MODELOS, DISENOS**

Y SUS RENOVACIONES", y realizar todos los tr6mites conducentes para

proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efec-

tuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales todos

los tr6mites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alega-

tos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; de desistir, arreglar y

transigir; aceptar cesiones y transferencias; recibir do-

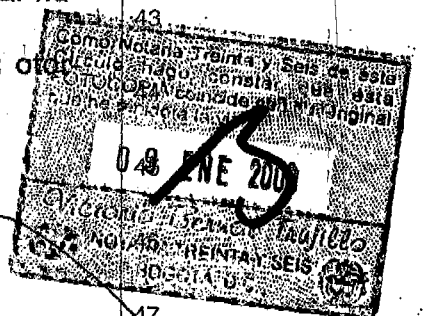




N 003948149



documentos y otros valores; justificar explotaciones; cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no imitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue...".- LO TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato relacionado. LEIDA y ratificada, así lo expresó; otorgó, aceptó y firmó, por ante mi; doy fe.- "SIGUE UNA FIRMA".- Esta mi sello.- Ante mi: ALEJANDRO M. LIPORACE.- CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mi, al folio 1.265 del Protocolo del Registro 1331, a mi cargo. PARA LOS APODERADOS expido esta PRIMERA COPIA en UNA FOJA de Actuación Notarial número N 003948149 que sello y firmo en el mismo lugar y fecha de su otorgamiento, doy fe.-



ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO



LEGALIZACION



L 006178443

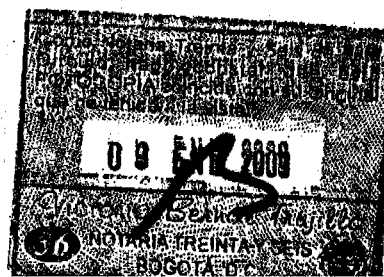
EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano ALEJANDRO MARIA LIPORACE

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 040914295263/2 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Martes 14 de Septiembre de 2004



ESC. LUIS FEDERICO BERUTI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. PAIS ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por Lt. F. Bernal

3. Quien actúa en calidad de Notario

4. Lleva el sello/timbre de Colombia

Buenos Aires

5. En BUENOS AIRES 6. El día 14 SEP 2008

7. Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES

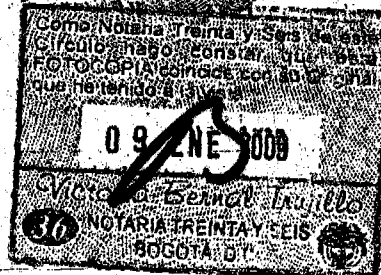
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO

Y CULTO



Dn. SEBASTIÁN AGUIA
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores,
Comercio Internacional y Culto

10. Firma



Folio 1048/2003

13690/4210

DANIEL GOYTIA - PATENTS & TRADEMARKS

Power of Attorney

The undersigned (1)

ARRAY BIOPHARMA, INC.

Residing at (2)

1885 33rd Street, Boulder, Colorado 80301, USA

hereby grants to DANIEL GOYTIA

residing in Buenos Aires, Argentina

full and ample power of attorney to represent him (it) and to apply to the proper national authorities, either administrative or judiciary for

Patents, Trademarks, Models, Designs and their Renewals

and to carry out all the necessary steps to protect our rights, to which effect they are empowered to take all necessary steps before the said national authorities, either administrative and/or judicial, for the aforementioned purposes, including to file petitions, arguments oppositions, protests, appeals and claims, to waive, settle and compromise; to accept assignments and transfers; to apply for certified copy; to receive documents and other valuable things; to prove workings; to collect monies; to sign public and private instruments and deeds; to either waive or not at their discretion the right of resorting to court proceedings; to do all and whatever shall be necessary before any national judicial and/or administrative authorities to protect the constituent's interests, either as plaintiff or defendant, with power to substitute this instrument and to revoke such substitution. It being understood that the above powers enumerated in this mandate are merely exemplifying and not limitative of other powers and therefore the attorneys-in-fact are authorized to exercise without any restriction whatsoever, all the rights granted by Law or emerging from it or which, may be a consequence of the objects of this mandate and whether this be under legislation at present in force or legislation which may be promulgated in the future.

Dated (3)

Day 10th Of June

2003

(4)

(1) Applicant's name - (2) Applicant's address - (3) Date - (4) Applicant's Signature

Poder

El abajo firmante (1)

ARRAY BIOPHARMA, INC.

Domiciliado en (2)

1885 33rd Street, Boulder, Colorado 80301, USA

por el presente otorga a DANIEL GOYTIA

domiciliado en Buenos Aires, Argentina

poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corresponda, sean éstas administrativas y/o judiciales, la obtención de

Patentes, Marcas, Modelos, Diseños y sus renovaciones

y realizar todos los tramites conducentes para proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales, todos los tramites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; desistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transferencias, solicitar testimonios, recibir documentos y otros valores; justificar explotaciones, cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras publicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue.

(3) Fechado el
de Junio

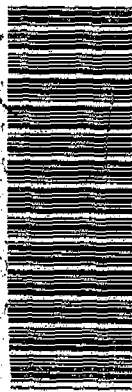
10

de 2003

CECBA - LEV404 GCBA

LEGALIZACION

040914295264

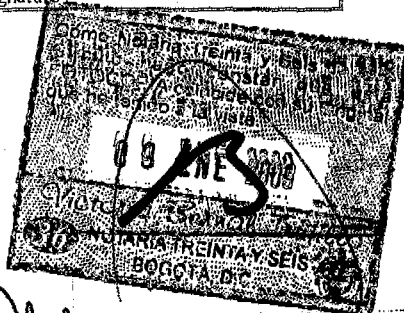


\$20.00

10.41.40

14/09/2004

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 2837
ESCRIBANO PUBLICO



CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Estado de Colorado
Condado de Boulder

Hoy 10 de junio de 2003 compareció John R. Moore a quien conozco, quien luego de prestar juramento debidamente, declaró y dijo que él es Vicepresidente y Asesor General de Array BioPharma Inc. la compañía nombrada en el documento que antecede, una corporación organizada conforme a las leyes del Estado de Delaware

domiciliada en la ciudad de Boulder Estado de Colorado, E.E.U.U.

Legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder y que personalmente ha firmado y estampado el sello de la compañía al pie de dicho poder en nombre y representación de la compañía mencionada.

El suscrito Notario ha visto los estatutos de incorporación firmados en

Estado de Delaware

Con fecha 6/2/98 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración jurada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos de lo cual da fe como asimismo de que el compareciente firmó este instrumento en su presencia.

A continuado en el consejo del
asesor de la sociedad.

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

ss:

A los 20 días del mes de junio compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

ss:

A los 20 días del mes de junio compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Colorado
County of Boulder

On this 10th day of June 2003 personally came John R. Moore known to me, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Vice President and General Counsel of Array BioPharma Inc.

the Company herein named, a Corporation organized under the laws of the State of Delaware domiciled in the City of Boulder State of Colorado, USA

and legally constituted for a period of tenure not yet expired, furthermore that the deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney, and that he personally has signed and affixed the seal of the Corporation a the foot of such power of attorney in the name and on behalf of the Corporation mentioned.

The undersigned Notary Public has seen the Articles of Incorporation of said Corporation executed in

State of Delaware

on (date) 2/6/98 in the reliance on the advice of corporate counsel, And hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgement is a sufficient proof that the facts herein contained are true, which he attests, as also that the deponent signed this instrument in his presence.

Eileen P. Josey

My Commission Expires November 25, 2005

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

ss:

On this 20 day of June personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county

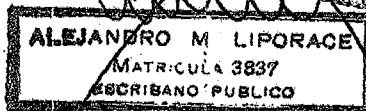
to me known, and known to me to be the person(s) described herein, who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

ss:

On this 20 day of June personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county

to me known, and known to me to be the person(s) described herein, who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses and purposes therein expressed.





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 October 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by REBECCA HURST
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Colorado
4. bears the seal/stamp of the REBECCA HURST, Notary Public, State of Colorado

CERTIFIED

5. at Denver, Colorado 5. this 23rd day of February, 2004
7. By DONETTA DAVIDSON, Secretary of State, State of Colorado
8. Certificate Number 78915.
9. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

Donetta Davidson

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO



72
13

ARR006 ARG
80248.0029.610

I, Eileen P. Josey, do hereby affirm that the attached Notarial Certificate
(Corporation) was notarized and signed by me on June 10, 2003.

Eileen P. Josey
Eileen P. Josey

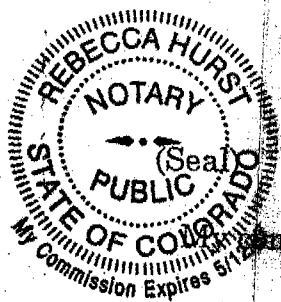
2/17/04
Date

State of Colorado)

County of Boulder)

ss.

Subscribed and sworn to before me this 17th day of February, 2004,
by Eileen P. Josey.



Rebecca Hurst
(Notary Public)

My Commission Expires 5/12/07

Alejandro M. Liporace
ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO



TRADUCCIÓN PÚBLICA -----

DANIEL GOYTÍA - PATENTES Y MARCAS. -----

[Luego de un PODER redactado en idiomas inglés y español aparece lo siguiente:] -----

(4) [Aparece una firma ilegible]. -----

[Al pie del documento se lee:] (1) Nombre del Solicitante, (2) Domicilio del Solicitante, (3) Fecha, (4) Firma del Solicitante. -----

[A continuación aparece un sello en relieve que reza:] ARRAY BIOPHARMA INC. SELLO SOCIETARIO, DELAWARE. -----

[A continuación aparecen tres Certificados Notariales redactados en idiomas español e inglés]. -----

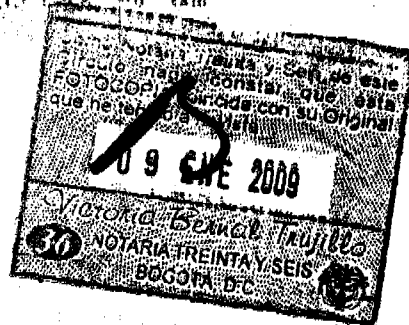
[Debajo del primer Certificado Notarial aparece lo siguiente:] -----

Escribano Público: [Aparece un sello que reza:] EILEEN P. JOSEY, ESCRIBANO PÚBLICO, ESTADO DE COLORADO. [A la derecha de lo anterior aparece una firma ilegible junto a un sello que reza:] La matrícula vence el 25 de noviembre de 2005. -----

Certifico por la presente que lo que antecede es traducción fiel y completa al español del documento original en idioma inglés que tuve ante mí y al cual me remito. En la ciudad de Buenos Aires, a los 11 días del mes de junio de dos mil tres. -

Valentín Goytía

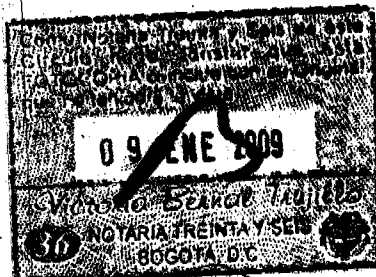
GALERIA FIDELI PUBLICA
CALLE 100 No. 233 Cop. F&B
Insc. C.I. No. 4416



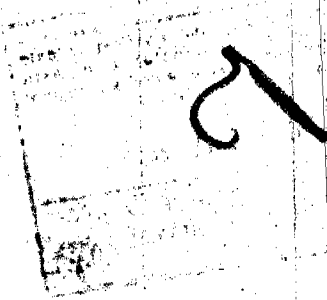
ALEJANDRO M.
MATRICULA
3837

IRI UGARTE
NOTARIA - INO
233 Cnp. Fed
A. Hro. 4316

CERTIFICO EN SELLO DE ACTUA-
CION NOTARIAL N° T003104091
BUENOS AIRES 10/9/04



ALEJANDRO M. UPGARTE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO





CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES



19

T 003104091

Buenos Aires, ¹⁰ de Septiembre de 2004.-

En mi carácter de Escribano Titular del Registro 1331 de Capital Federal.-

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en Cinco.-

fojas, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

El Autorizante deja constancia que el documento cuyas fotocopias se certifican consiste en un PODER de **ARRAY BIOPHARMA INC.**, a favor de **Daniel GOYTIA.-**

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

Se certifica que treinta y seis (36) fotocopias constan que este que se tiene en cuenta con su Original.
09 ENE 2009
Victoria Bernal Trujillo
36 NOTARIA TREINTA Y SEIS
BOGOTA D.C.

LIPORACE
3837
PUBLICO

15
16



LEGALIZACION



COLEGIO DE
ESCRIBANOS
de la Ciudad de
BUENOS AIRES

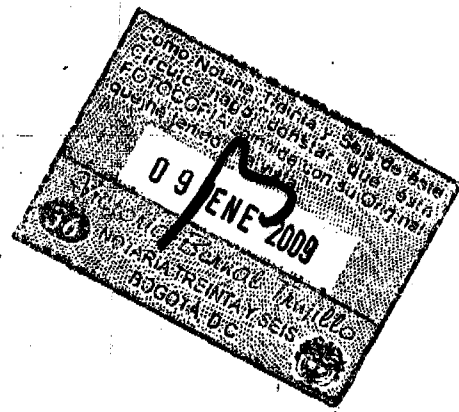
L 006178201

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano ALEJANDRO MARIA LIPORACE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 040914295264/2 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Martes 14 de Septiembre de 2004



ESC. LUIS FEDERICO BERUTI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. PAIS _____ ARGENTINA _____

El presente documento público

2. Ha sido firmado por Luis F. Benuti _____

3. Quien actúa en calidad de Ministro _____

4. Lleva el sello/timbre de Colonia _____

Comunidad _____

5. En _____ BUENOS AIRES _____ 6. El día 14 SEP 2004

7. Por _____ UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES _____



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO

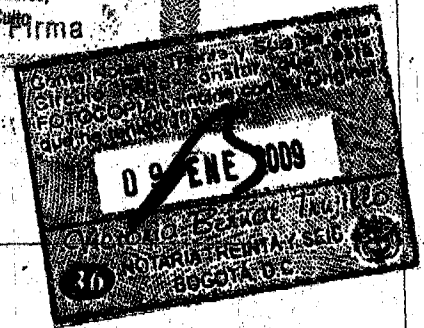
INTERNACIONAL Y CULTO

Pro: 157573

30

Dr. Segundo Acuña
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores,
Comercio Internacional y Culto

10. Firma



3

**DERIVADOS DE HETERO-PENTACICLO-FENILO FUSIONADOS Y COMPOSICIÓN
FARMACÉUTICA QUE LOS COMPRENDE"**

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad del Acta Estadounidense N° 10/688.849 presentada el 15 de octubre de 2003 y del Acta Estadounidense N° 10/378.164 presentada el 3 de marzo de 2003, ambas incorporadas aquí en su totalidad como referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

Esta invención se relaciona con inhibidores novedosos de la p38 MAP cinasa y cinasas relacionadas, con composiciones farmacéuticas que ~~contienen~~ inhibidores, y con métodos para preparar ~~es~~ ~~inhi~~ ~~tores~~. Son útiles para el tratamiento de inflamación, osteoporosis, artritis reumatoidea, soriasis, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer, enfermedades autoinmunes, y para el tratamiento de otras enfermedades relacionadas con citoquinas.

Descripción del estado del arte

Numerosas condiciones inflamatorias crónicas y agudas han sido asociadas con la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias. Tales citoquinas incluyen en forma no taxativa factor alfa de necrosis de tumor (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina 8 (IL-8) e interleucina 6 (IL-6). La Artritis Reumatoidea (RA) es una enfermedad crónica donde el TNF- α y la IL- β están implicadas en el inicio de las enfermedades y en el avance de la destrucción de los huesos y las articulaciones observados con esta condición debilitante. Tratamientos recientemente aprobados para RA han incluido el receptor de TNF- α soluble (etanercept) y el antagonista receptor de IL-1 (anakinra). Estos tratamientos funcionan como bloqueadores de la capacidad de sus respectivas citoquinas para unirse a sus receptores naturales. Métodos alternativos para tratar enfermedades mediadas por citoquinas están actualmente en investigación. Uno de tales métodos consiste en la inhibición de la vía de señalización que regula la síntesis y producción de citoquinas proinflamatorias como p38.

P38 (también CSBP o RK) es una proteína cinasa activada por mitógenos de serina/treonina (MAPK) que se ha mostrado que regula citoquinas proinflamatorias. P38 se identificó por primera vez como una cinasa que se hizo tirosina fosforilada

en monocitos de ratones después del tratamiento con lipopolisacárido (LPS). Un vínculo entre p38 y la respuesta de las células fue establecido por primera vez por Saklatvala J, et al, *Célula*, 78: 1039-1049 (1994) que mostró que la IL-1 activa una cascada de proteína cinasa que deriva en la fosforilación de la pequeña proteína de choque de calor, Hsp27, probablemente por la proteína cinasa 2 activada por proteína activada por mitógenos (MAPKAP cinasa-2). Los análisis de secuencias de péptidos derivados de cinasa purificada indicaron que estaba relacionada con la p38 MAPK activada por LPS en monocitos de ratones, Han, J. Et al, *Ciencia*, 265: 808-811 (1994). Al mismo tiempo se mostró que la p38 MAPK fue ella misma activada por una cinasa superior en respuesta a una variedad de esfuerzos celulares que incluyen la exposición a radiación ultravioleta y choque osmótico, y la identidad de la cinasa que fosforila directamente Hsp27 se confirmó como MAPKAP cinasa-2, Rouse, J et al, *Célula*, 78: 1027-1037 (1994). Posteriormente, los trabajadores en SmithKline Beecham mostraron que p38 MAPK era el blanco molecular de una serie de compuestos piridinilimidazol que inhibieron la producción de TNF desde los monocitos humanos desafiados por LPS, Lee, J et al, *Nature*, 372: 739-746. Éste fue el descubrimiento clave que llevó al desarrollo de numerosos inhibidores de p38 MAPK y la dilucidación de su rol en la señalización de citoquinas.

Se ha sabido que muchas formas de p38 MAPK (α , β , δ), cada una codificada por un gen separado, forman parte de una cascada de cinasa involucrada en la respuesta de las células a una variedad de estímulos, que incluyen esfuerzo osmótico, luz ultravioleta y eventos mediados por citoquinas. Se piensa que estas cuatro isoformas de p38 regulan diferentes aspectos de señalización intracelular. Su activación forma parte de una cascada de eventos de señalización que llevan a la síntesis y la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α . P38 funciona fosforilando sustratos inferiores que incluyen otras cinasas y factores de transcripción. Se ha mostrado que los agentes que inhiben p38 cinasa bloquean la producción de citoquinas que incluyen en forma no taxativa modelos in vitro e in vivo de TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-1 β Adams J.L. et al, Avance en Química Médica, 38: 1-60 (2001).

Se ha mostrado que los monocitos sanguíneos periféricos (PBMC) expresan y segregan citoquinas proinflamatorias cuando se los estimula con lipopolisacárido (LPS) in vitro. Los inhibidores de p38 bloquean eficientemente este efecto cuando los PBMC se pretratan con tales compuestos antes de la estimulación con LPS. Lee, J.C. et al, In.J. Immunopharmacol., 10: 835-843 (1988). La eficacia de los inhibidores de p38 en modelos

animales de enfermedad inflamatoria ha impulsado una investigación de los mecanismos subyacentes que podrían explicar el efecto de estos inhibidores. El rol de p38 en la respuesta de las células a IL-1 y TNF se ha investigado en numerosos sistemas de células relevantes para la respuesta inflamatoria utilizando el inhibidor de piridinil imidazol: células endoteliales e IL-8, Hashimoto, S et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. 293: 370-375 (2001), fibroblastos e IL-6/GM-CSF/PGE2 Beyaert, R. et al, EMBO J. 15: 1914-1923 (1996), neutrófilos e IL-8 Albanyan, E.A. et al, Infect. Immun., 68:253-2060 (2000), macrófagos e IL-1 Calvano, M y Cohen, P, J. Immunol., 164: 3018-3025 (2000), y células de músculos lisos y RANTES Maruoka, S, et al, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 161:659-668 (1999). Los efectos destructivos de muchos estados de enfermedad son causados por la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias. La capacidad de los inhibidores de p38 de regular esta sobreproducción los hace excelentes candidatos para agentes modificadores de enfermedades.

Los inhibidores de p38 son activos en una variedad de modelos de enfermedades ampliamente reconocidas y muestran efectos positivos en numerosos modelos animales estándar de inflamación que incluyen artritis inducida por colágeno, Jackson, J.R., et al, J. Pharmacol Exp. Ther., 284: 687-692 (1998); artritis inducida por coadyuvantes de rata, Badger,

A.M. et al, Arthritis Rheum., 43: 175-183 (2000); Badger, A.M. et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1453-1461 (1996); y edema de pata inducido por carrageenina en el ratón, Nishikori T. et al, Eur. J. Pharm., 451: 327-333 (2002). Se ha mostrado que moléculas que bloquean la función de p38 son eficaces en la inhibición de la resorción de huesos, inflamación y otras patologías inmunes y basadas en inflamación en estos modelos animales. Por lo tanto, un inhibidor de p38 eficaz proveería un medio para tratar enfermedades debilitantes que pueden regularse mediante la modulación de la señalización de p38 como, en forma no taxativa, RA.

Los inhibidores de p38 son conocidos para los expertos en el arte. Las revisiones de los primeros inhibidores han ayudado a establecer las relaciones entre estructura y actividad importantes para la actividad mejorada tanto in vitro como in vivo. Ver, Saituro, E.G., et al, Química Médica Actual, 6: 807-823 (1999) y Foster, M.L. et al, Drugs News Perspect., 13: 488-497 (2000). Revisiones más contemporáneas han puesto el foco en la diversidad estructural de inhibidores nuevos que se están explorando como inhibidores de p38 Boehm, J.D. y Adams, J. L., Exp. Opin. Ther. Patents, 10: 25-37 (2000). Esta invención describe una serie novedosa de compuestos 2-aza-[4.3.0]-bicíclicos heteroaromáticos como inhibidores de p38 que son útiles para el tratamiento de la inflamación,

V es C-E o N;

X es O, S, SO, SO₂, NR⁷, C=O, CHR⁷, -C=NOR¹, -C=CHR¹, o
CHOR¹;

R¹ es H, PO₃H₂, SO₃H₂, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

Z es alquileno que tiene de 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno de los cuales tiene de 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno pueden ser sustituidos o no sustituidos;

R⁷ es H o metilo sustituido o no sustituido;

Ar¹ es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

A es H, OH, un grupo protector de amina, Z_n-NR²R³, Z_n-NR²(C=O)R², Z_n-SO₂R², Z_n-SOR², Z_n-SR², Z_n-OR², Z_n-(C=O)R², Z_n-(C=O)OR², Z_n-O-(C=O)R², alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o

$Z_n\text{-Ar}^1$ puede ser sustituido o no sustituido;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o $Z_n\text{-Ar}^1$, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o $Z_n\text{-Ar}^1$ puede ser sustituido o no sustituido, o R^2 junto con R^3 y N forma un heterociclo saturado o parcialmente insaturado que tiene 1 o más heteroátomos, en donde dicho heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo aromático;

B es H, NH_2 , o metilo sustituido o no sustituido;

E es H, $Z_n\text{-NR}^2\text{R}^3$, $Z_n\text{-(C=O)R}^4$, $Z_n\text{-(C=O)R}^5$, $Z_n\text{-NR}^5\text{(C=O)R}^5$, $Z_n\text{-O(C=O)R}^5$, $Z_n\text{-OR}^5$, $Z_n\text{-SO}_2\text{R}^5$, $Z_n\text{-SOR}^5$, $Z_n\text{-SR}^5$, $Z_n\text{-NH(C=O)NHR}^5$, o R^5 ;

R^4 es un aminoácido natural o no natural sustituido o no sustituido, $\text{NH(CHR}^6\text{)(CH}_2\text{)}_m\text{OR}^5$ donde m es un número entero de 1 a 4, o NR^2R^3 ;

R^5 es H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo,

R^4 es H, o metilo o metilo sustituido;

R^1 y R^2 son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, $Z_n-NR^aR^b$, $Z_n-NR^a(C=O)R^b$, $Z_n-SO_2R^a$, Z_n-SOR^a , Z_n-SR^a , Z_n-OR^a , $Z_n-(C=O)R^a$, $Z_n-(C=O)OR^a$, $Z_n-O-(C=O)R^a$, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n-Ar^1 , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

Ar^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido;

R^a y R^b son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n-Ar^1 , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo,

cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n -Ar², en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -Ar² y Z_n -heterocicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido;

Ar² es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido, en donde dicha sustitución puede ser con 1-3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, CF₃, CN, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, -OR¹², -SR¹², -SO₂R¹², -SO₂NR¹³R¹², NR¹³SO₂R¹², Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo y Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

R¹² y R¹³ son independientemente H, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado,

Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo y Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

En donde cuando Ar² es insaturado con $-SO_2NR^{13}R^{12}$, R¹² y R¹³ pueden formar un anillo de cicloalquilo o un anillo de heterocicloalquilo en donde la sustitución puede ser con sustituyentes que se seleccionan de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, -COR¹², $-SO_2R^{12}$, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo y Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

en donde cuando Q es $-CONR^{11}$, R_y en combinación con R¹¹ es además anillo de cicloalquilo o anillo de heterocicloalquilo que puede ser sustituido o no sustituido con grupos que se seleccionan de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo en donde

dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -Ar¹, -COR¹⁴, o -SO₂R¹⁴, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, Z_n -Ar¹, -COR¹⁴, y -SO₂R¹⁴ puede ser sustituido o no sustituido; y R¹⁴ es alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, y Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido.

En otro aspecto la presente invención provee compuestos que inhiben la producción de citoquinas tales como TNF- α , IL-1, IL-6, e IL-8 que comprenden compuestos de las Fórmulas I-XVII.

En otro aspecto, la presente invención provee un método de tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por citoquinas que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I-

XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga que puede romperse in vivo de él.

En otro aspecto, la presente invención provee un método de inhibición de la producción de citoquinas tales como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I-XVII o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga que puede romperse in vivo de él.

En otro aspecto, la presente invención provee un método de provisión del efecto inhibidor de p38 cinasa que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I-XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga que puede romperse in vivo de él.

En otro aspecto, la presente invención provee un tratamiento o prevención de una condición mediada por p38, que comprende administrar una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir dicha condición mediada por p38 o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, a un humano o animal que lo necesita, en donde dicho compuesto es un compuesto de la Fórmula I-XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga que puede romperse de él. La condición mediada por p38 que se puede tratar de acuerdo con

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 1,779
FECHA : ENERO 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-088883- -00012-0000

Fecha: 2009-01-14 10:46:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11. PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 413

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OS TAMAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79928284	09/01/2009	927,750.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	266,000.00
		TOTAL :	\$ 266,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. 05-088883-A DIVISIONAL

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

040914295263


 10:41:40
\$20.00
14/09/2004

 14090
Colombia

 7
8

N 003948149

FOLIO 1.265.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NUMERO SEISCIENTOS
CUARENTA Y DOS.- En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República

Argentina, a diez de septiembre de dos mil cuatro, ante mi, Escribano Autori-

 zante, COMPARECE el Doctor **Daniel GOYTIA**, argentino, mayor de edad,

casado, L.E. número 4.526.965, domiciliado en Avenida Leandro N. Alem

449, 3º piso, de esta Ciudad.- El compareciente es persona hábil y de mi

conocimiento, doy fe, así como que DICE: I.- Que por escritura de fecha 11

de junio de 2003, pasada al folio 1048 del Protocolo de este mismo Registro,

 a mi cargo, se protocolizó un **PODER** otorgado por **ARRAY BIOPHARMA,**
INC., domiciliado en 1885 33rd Street, Boulder, Colorado 80301, USA, a su

 favor.- II.- Que viene por la presente a **SUSTITUIR** el citado mandato, reser-

 vándose para si las facultades, a favor de "**CARLOS TAMAYO & ASOCIA-**
DOS" y/o **Carlos Orlando Maya Rodriguez y/o Gustavo Calderon Rosero**

 y/o **Carmen Graciela Florez y/o Clara Cortes Charry y/o Mayerling Rocio**
Castelblanco S., con domicilio en Carrera 13A N° 28-38, Buffette 245, Man-

 zana 02, Parque Central Bavaria, Bogotá, **COLOMBIA**, para actuar en dicho

país con las siguientes facultades: "...poder amplio y suficiente para recabar

de las autoridades nacionales que corresponda sean estas administrativas

 y/o judiciales la obtención de "**PATENTES, MARCAS, MODELOS, DISEÑOS**
Y SUS RENOVACIONES", y realizar todos los trámites conducentes para

proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efec-

tuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales todos

los trámites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alega-

tos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; de desistir, arreglar y

transigir; aceptar cesiones y transferencias; recibir do-





N 003948149



documentos y otros valores; justificar explotaciones; cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue..."- LO TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato relacionado. LEIDA y ratificada, así lo expresó; otorgó, aceptó y firmó, por ante mi, doy fe.- "SIGUE UNA FIRMA".- Esta mi sello.- Ante mi: ALEJANDRO M. LIPORACE.- CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mi, al folio 1.265 del Protocolo del Registro 1331, a mi cargo. PARA LOS APODERADOS expido esta PRIMERA COPIA en UNA FOJA de Actuación Notarial número N 003948149 que sello y firmo en el mismo lugar y fecha de su otorgamiento, doy fe.-



ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

Folio 1048/2003

13690/42 10



LEGALIZACION

LEY 403



L 006178443

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano ALEJANDRO MARIA LIPORACE

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 040914295263/2 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Martes 14 de Septiembre de 2004



ESC. LUIS FEDERICO BERUTI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO



ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

CE
LEC
040914295263/2

14/09/2004

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Estado de Colorado
Ciudad de Boulder

Hoy 10 de junio de 2003 compareció John R. Moore a quien conozco, quien luego de prestar juramento debidamente, declaró y dijo que él es Vicepresidente y Asesor General de Array BioPharma Inc. la compañía nombrada en el documento que antecede, una corporación organizada conforme a las leyes del Estado de Delaware

domiciliada en la ciudad de Boulder Estado de Colorado, E.E.U.U.

Legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder y que personalmente ha firmado y estampado el sello de la compañía al pie de dicho poder en nombre y representación de la compañía mencionada.

El suscrito Notario ha visto los estatutos de incorporación firmados en

Estado de Delaware

Con fecha 6/2/98 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración jurada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos de lo cual da fe como asimismo de que el compareciente firmó este instrumento en su presencia.

A confiado en el consejo del asesor de la sociedad.

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

ss:

A los 20 días del mes de compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

ss:

A los 20 días del mes de compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Colorado
County of Boulder

On this 10th day of June 2003 personally came John R. Moore known to me, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Vice President and General Counsel of Array BioPharma Inc.

the Company herein named, a Corporation organized under the laws of the State of Delaware domiciled in the City of Boulder State of Colorado, USA

and legally constituted for a period of tenure not yet expired, furthermore that the deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney, and that he personally has signed and affixed the seal of the Corporation at the foot of such power of attorney in the name and on behalf of the Corporation mentioned.

The undersigned Notary Public has seen the Articles of Incorporation of said Corporation executed in

State of Delaware

on (date) 2/6/98 in reliance on the advice of corporate counsel, And hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgement is a sufficient proof that the facts herein contained are true, which he attests, as also that the deponent signed this instrument in his presence.

Eileen P. Josey

My Commission Expires November 25, 2005

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

ss:

On this 20 day of personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county

to me known, and known to me to be the person(s) described herein, who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses and purposes therein expressed.

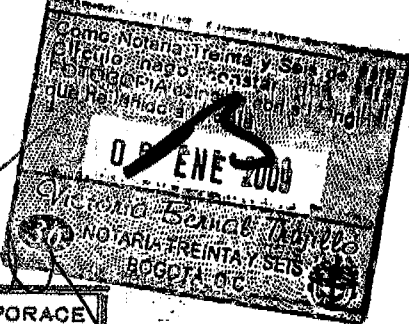
NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

ss:

On this 20 day of personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county

to me known, and known to me to be the person(s) described herein, who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses and purposes therein expressed.

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 October 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by REBECCA HURST
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Colorado
4. bears the seal/stamp of the REBECCA HURST, Notary Public, State of Colorado

CERTIFIED

5. at Denver, Colorado
6. this 23rd day of February, 2004
7. By DONETTA DAVIDSON, Secretary of State, State of Colorado
8. Certificate Number 78915.
9. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

Donetta Davidson

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO



Eileen P. Josey
Eileen P. Josey

2/17/04
Date

)

SS.

County of _____

Boulder

1

Queen Hurst

(Notary Public)

Submission expires

5/12/07



TRADUCCIÓN PÚBLICA -----

DANIEL GOYTÍA - PATENTES Y MARCAS. -----

[Luego de un PODER redactado en idiomas inglés y español aparece lo siguiente:] -----

(4) [Aparece una firma ilegible]. -----

[Al pie del documento se lee:] (1) Nombre del Solicitante, (2) Domicilio del Solicitante, (3) Fecha, (4) Firma del Solicitante. -----

[A continuación aparece un sello en relieve que reza:] ARRAY BIOPHARMA INC. SELLO SOCIETARIO, DELAWARE. -----

[A continuación aparecen tres Certificados Notariales redactados en idiomas español e inglés]. -----

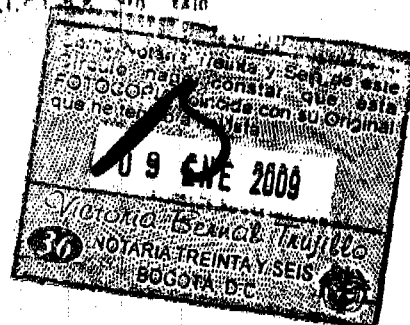
[Debajo del primer Certificado Notarial aparece lo siguiente:] -----

Escribano Público: [Aparece un sello que reza:] EILEEN P. JOSE, ESCRIBANO PÚBLICO, ESTADO DE COLORADO. [A la derecha de lo antedicho aparece una firma ilegible junto a un sello que reza:] La matrícula vence el 25 de noviembre de 2005. -----

Certifico por la presente que lo que antecede es traducción fiel y completa al español del documento original en idioma inglés que tuve ante mí y al cual me remito. En la ciudad de Buenos Aires, a los 11 días del mes de junio de dos mil tres. -

Valentín José

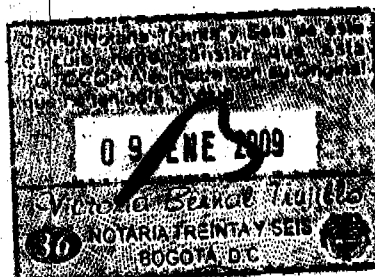
VALERIA FIDELI
CALLE 1000 - ING
No. 233 Cup. F
Insc. C.I. N. 6416

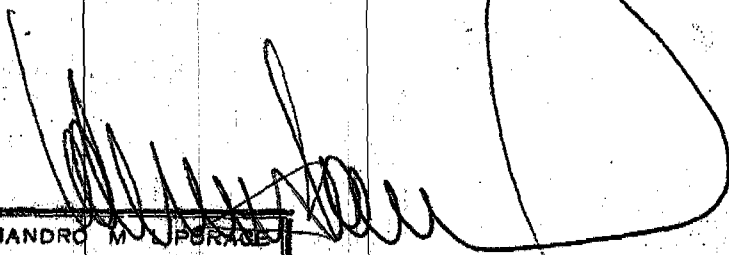


ALEJANDRO M.
MATRICULA
9837

IRI UGARTE
NOTARIA - INCO
233 Cap. Fed
A. No. 4116

CERTIFICO EN SELLO DE ACTUA-
CION NOTARIAL N° T 003104091
BUENOS AIRES 10/9/04




ALEJANDRO M. UGARTE
MATRICULA 9837
ESCRIBANO PUBLICO

2



CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES



T 003104091

Buenos Aires, 10 de Septiembre de 2004.-

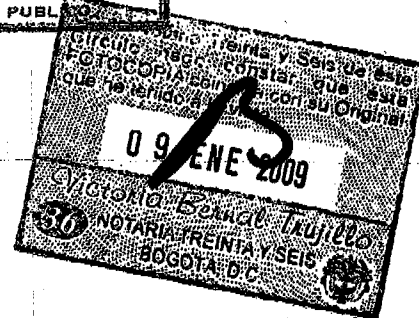
En mi carácter de Escribano Titular del Registro 1331 de Capital Federal.-

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en Cinco.-

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

El Autorizante deja constancia que el documento cuyas fotocopias se certifican
consiste en un PODER de ARRAY BIOPHARMA INC., a favor de Daniel
GOYTIA.-

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO



Numerosas condiciones inflamatorias crónicas y agudas han sido asociadas con la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias. Tales citoquinas incluyen en forma no taxativa factor alfa de necrosis de tumor (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina 8 (IL-8) e interleucina 6 (IL-6). La Artritis Reumatoidea (RA) es una enfermedad crónica donde el TNF- α y la IL- β están implicadas en el inicio de las enfermedades y en el avance de la destrucción de los huesos y las articulaciones observados con esta condición debilitante. Tratamientos recientemente aprobados para RA han incluido el receptor de TNF- α soluble (etanerecept) y el antagonista receptor de IL-1 (anakinra). Estos tratamientos funcionan como bloqueadores de la capacidad de sus respectivas citoquinas para unirse a sus receptores naturales. Métodos alternativos para tratar enfermedades mediadas por citoquinas están actualmente en investigación. Uno de tales métodos consiste en la inhibición de la vía de señalización que regula la síntesis y producción de citoquinas proinflamatorias como p38.

P38 (también CSBP o RK) es una proteína cinasa activada por mitógenos de serina/treonina (MAPK) que se ha mostrado que regula citoquinas proinflamatorias. P38 se identificó por primera vez como una cinasa que se hizo tirosina fosforilada

18
19

en monocitos de ratones después del tratamiento con lipopolisacárido (LPS). Un vínculo entre p38 y la respuesta de las células fue establecido por primera vez por Saklatvala J, et al, *Célula*, 78: 1039-1049 (1994) que mostró que la IL-1 activa una cascada de proteína cinasa que deriva en la fosforilación de la pequeña proteína de choque de calor, Hsp27, probablemente por la proteína cinasa 2 activada por proteína activada por mitógenos (MAPKAP cinasa-2). Los análisis de secuencias de péptidos derivados de cinasa purificada indicaron que estaba relacionada con la p38 MAPK activada por LPS en monocitos de ratones, Han, J. Et al, *Ciencia*, 265: 808-811 (1994). Al mismo tiempo se mostró que la p38 MAPK fue ella misma activada por una cinasa superior en respuesta a una variedad de esfuerzos celulares que incluyen la exposición a radiación ultravioleta y choque osmótico, y la identidad de la cinasa que fosforila directamente Hsp27 se confirmó como MAPKAP cinasa-2, Rouse, J et al, *Célula*, 78: 1027-1037 (1994). Posteriormente, los trabajadores en SmithKline Beecham mostraron que p38 MAPK era el blanco molecular de una serie de compuestos piridinilimidazol que inhibieron la producción de TNF desde los monocitos humanos desafiados por LPS, Lee, J et al, *Nature*, 372: 739-746. Éste fue el descubrimiento clave que llevó al desarrollo de numerosos inhibidores de p38 MAPK y la dilucidación de su rol en la señalización de citoquinas.

Se ha sabido que muchas formas de p38 MAPK (α , β , δ), cada una codificada por un gen separado, forman parte de una cascada de cinasa involucrada en la respuesta de las células a una variedad de estímulos, que incluyen esfuerzo osmótico, luz ultravioleta y eventos mediados por citoquinas. Se piensa que estas cuatro isoformas de p38 regulan diferentes aspectos de señalización intracelular. Su activación forma parte de una cascada de eventos de señalización que llevan a la síntesis y la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α . P38 funciona fosforilando sustratos inferiores que incluyen otras cinasas y factores de transcripción. Se ha mostrado que los agentes que inhiben p38 cinasa bloquean la producción de citoquinas que incluyen en forma no taxativa modelos in vitro e in vivo de TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-1 β Adams J.L. et al, Avance en Química Médica, 38: 1-60 (2001).

Se ha mostrado que los monocitos sanguíneos periféricos (PBMC) expresan y segregan citoquinas proinflamatorias cuando se los estimula con lipopolisacárido (LPS) in vitro. Los inhibidores de p38 bloquean eficientemente este efecto cuando los PBMC se pretratan con tales compuestos antes de la estimulación con LPS. Lee, J.C. et al, In.J. Immunopharmacol., 10: 835-843 (1988). La eficacia de los inhibidores de p38 en modelos

animales de enfermedad inflamatoria ha impulsado una investigación de los mecanismos subyacentes que podrían explicar el efecto de estos inhibidores. El rol de p38 en la respuesta de las células a IL-1 y TNF se ha investigado en numerosos sistemas de células relevantes para la respuesta inflamatoria utilizando el inhibidor de piridinil imidazol: células endoteliales e IL-8, Hashimoto, S et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. 293: 370-375 (2001), fibroblastos e IL-6/GM-CSF/PGE2 Beyaert, R. et al, EMBO J. 15: 1914-1923 (1996), neutrófilos e IL-8 Albanyan, E.A. et al, Infect. Immun., 68:253-2060 (2000), macrófagos e IL-1 Calvano, M y Cohen, P, J. Immunol., 164: 3018-3025 (2000), y células de músculos lisos y RANTES Maruoka, S, et al, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 161:659-668 (1999). Los efectos destructivos de muchos estados de enfermedad son causados por la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias. La capacidad de los inhibidores de p38 de regular esta sobreproducción los hace excelentes candidatos para agentes modificadores de enfermedades.

Los inhibidores de p38 son activos en una variedad de modelos de enfermedades ampliamente reconocidas y muestran efectos positivos en numerosos modelos animales estándar de inflamación que incluyen artritis inducida por colágeno, Jackson, J.R., et al, J. Pharmacol Exp. Ther., 284: 687-692 (1998); artritis inducida por coadyuvantes de rata, Badger,

A.M. et al, *Arthritis Rheum.*, 43: 175-183 (2000); Badger, A.M. et al, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279: 1453-1461 (1996); y edema de pata inducido por carrageenina en el ratón, Nishikori T. et al, *Eur. J. Pharm.*, 451: 327-333 (2002). Se ha mostrado que moléculas que bloquean la función de p38 son eficaces en la inhibición de la resorción de huesos, inflamación y otras patologías inmunes y basadas en inflamación en estos modelos animales. Por lo tanto, un inhibidor de p38 eficaz proveería un medio para tratar enfermedades debilitantes que pueden regularse mediante la modulación de la señalización de p38 como, en forma no taxativa, RA.

Los inhibidores de p38 son conocidos para los expertos en el arte. Las revisiones de los primeros inhibidores han ayudado a establecer las relaciones entre estructura y actividad importantes para la actividad mejorada tanto in vitro como in vivo. Ver, Saituro, E.G., et al, *Química Médica Actual*, 6: 807-823 (1999) y Foster, M.L. et al, *Drugs News Perspect.*, 13: 488-497 (2000). Revisiones más contemporáneas han puesto el foco en la diversidad estructural de inhibidores nuevos que se están explorando como inhibidores de p38 Boehm, J.D. y Adams, J. L., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10: 25-37 (2000). Esta invención describe una serie novedosa de compuestos 2-aza-[4.3.0]-bicíclicos heteroaromáticos como inhibidores de p38 que son útiles para el tratamiento de la inflamación,

V es C-E o N;

X es O, S, SO, SO₂, NR⁷, C=O, CHR⁷, -C=NOR¹, -C=CHR¹, o CHOR¹;

R¹ es H, PO₃H₂, SO₃H₂, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

Z es alquilenos que tiene de 1 a 4 carbonos, o alquenilenos o alquinilenos cada uno de los cuales tiene de 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquilenos, alquenilenos, o alquinilenos pueden ser sustituidos o no sustituidos;

R⁷ es H o metilo sustituido o no sustituido;

Ar¹ es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

A es H, OH, un grupo protector de amina, Z_n-NR²R³, Z_n-NR²(C=O)R², Z_n-SO₂R², Z_n-SOR², Z_n-SR², Z_n-OR², Z_n-(C=O)R², Z_n-(C=O)OR², Z_n-O-(C=O)R², alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o

$Z_n\text{-Ar}^1$ puede ser sustituido o no sustituido;

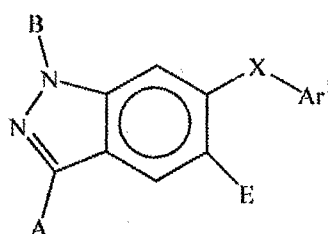
R^2 y R^3 son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o $Z_n\text{-Ar}^1$, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o $Z_n\text{-Ar}^1$ puede ser sustituido o no sustituido, o R^2 junto con R^3 y N forma un heterociclo saturado o parcialmente insaturado que tiene 1 o más heteroátomos, en donde dicho heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo aromático;

E es H, NH_2 , o metilo sustituido o no sustituido;

E es H, $Z_n\text{-NR}^2\text{R}^3$, $Z_n\text{-(C=O)R}^4$, $Z_n\text{-(C=O)R}^5$, $Z_n\text{-NR}^5\text{(C=O)R}^5$, $Z_n\text{-O(C=O)R}^5$, $Z_n\text{-OR}^5$, $Z_n\text{-SO}_2\text{R}^5$, $Z_n\text{-SOR}^5$, $Z_n\text{-SR}^5$, $Z_n\text{-NH(C=O)NHR}^5$, o R^5 ;

R^4 es un aminoácido natural o no natural sustituido o no sustituido, $\text{NH(CHR}^6\text{)(CH}_2\text{)}_m\text{OR}^5$ donde m es un número entero de 1 a 4, o NR^2R^3 ;

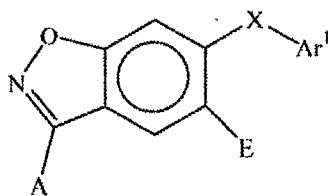
R^5 es H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo,



IV

en donde A, B, X, E y Ar^1 son lo definido anteriormente, siempre que cuando B es H y A es $\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^8$ donde R^8 es un alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, entonces $\text{X}-\text{Ar}^1$ es un sustituyente donde Ar^1 es diferente de arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi, o NH-dialquilamida cuando X es O, S, C=O, S=O, C=CH₂, CO₂, NH, o N(C₁-C₈-alquilo).

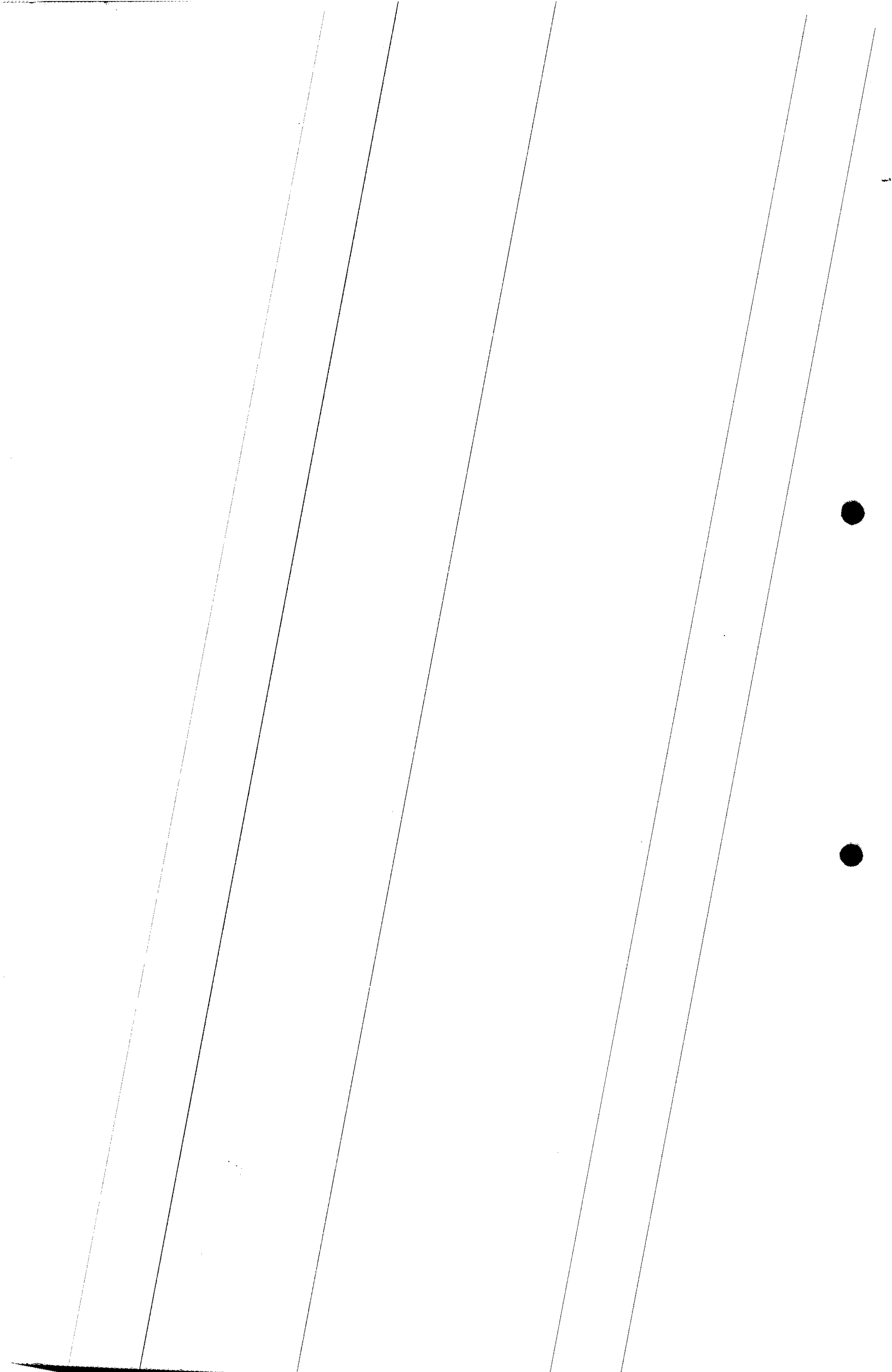
En otra realización, esta invención se relaciona con compuestos de la Fórmula general V:



V

en donde A, X, E y Ar^1 son lo definido anteriormente.

En otra realización, esta invención se relaciona con compuestos de la Fórmula general VI:



R^4 es H, o metilo o metilo sustituido;

R^1 y R^2 son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, $Z_n-NR^aR^b$, $Z_n-NR^a(C=O)R^b$, $Z_n-SO_2R^a$, Z_n-SOR^a , Z_n-SR^a , Z_n-OR^a , $Z_n-(C=O)R^a$, $Z_n-(C=O)OR^a$, $Z_n-O-(C=O)R^a$, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n-Ar^1 , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

Ar^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido;

R^a y R^b son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n-Ar^1 , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo,

alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, y Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

o R^a y R^b junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo de heterociclo saturado o parcialmente insaturado que tiene 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho heterociclo puede ser sustituido o no sustituido t en donde dicho heterociclo puede fusionarse en un anillo aromático;

Z es alquileno que tiene de 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno de los cuales tiene de 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno puede ser sustituido o no sustituido;

n es 0 o 1;

U es CR^c o N;

V es CR^c o N;

R^c es H, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

X es O, S, SO, SO₂, NR⁵, C=O, CH₂, CH₂Z_n-OH, o C=NOR^d;

R⁵ es H, metilo o metilo sustituido;

R^d es H, PO₃H₂, SO₃H₂, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n -Ar¹, dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo,

cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n -Ar², en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -Ar² y Z_n -heterocicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido;

Ar² es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido, en donde dicha sustitución puede ser con 1-3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, CF₃, CN, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, -OR¹², -SR¹², -SO₂R¹², -SO₂NR¹³R¹², NR¹³SO₂R¹², Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo y Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

R¹² y R¹³ son independientemente H, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado,

Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo y Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

En donde cuando Ar² es insaturado con $-SO_2NR^{13}R^{12}$, R¹² y R¹³ pueden formar un anillo de cicloalquilo o un anillo de heterocicloalquilo en donde la sustitución puede ser con sustituyentes que se seleccionan de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, $-COR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo y Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

en donde cuando Q es $-CONR^{11}$, R_y en combinación con R¹¹ es además anillo de cicloalquilo o anillo de heterocicloalquilo que puede ser sustituido o no sustituido con grupos que se seleccionan de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo en donde

dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -Ar¹, -COR¹⁴, o -SO₂R¹⁴, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, Z_n -Ar¹, -COR¹⁴, y -SO₂R¹⁴ puede ser sustituido o no sustituido; y R¹⁴ es alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, y Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido.

En otro aspecto la presente invención provee compuestos que inhiben la producción de citoquinas tales como TNF- α , IL-1, IL-6, e IL-8 que comprenden compuestos de las Fórmulas I-XVII.

En otro aspecto, la presente invención provee un método de tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por citoquinas que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I-

XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga que puede romperse in vivo de él.

En otro aspecto, la presente invención provee un método de inhibición de la producción de citoquinas tales como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I-XVII o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga que puede romperse in vivo de él.

En otro aspecto, la presente invención provee un método de provisión del efecto inhibidor de p38 cinasa que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I-XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga que puede romperse in vivo de él.

En otro aspecto, la presente invención provee un tratamiento o prevención de una condición mediada por p38, que comprende administrar una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir dicha condición mediada por p38 o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, a un humano o animal que lo necesita, en donde dicho compuesto es un compuesto de la Fórmula I-XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga que puede romperse de él. La condición mediada por p38 que se puede tratar de acuerdo con

83
84

V es C-E o N;

X es O, S, SO, SO₂, NR⁷, C=O, CHR⁷, -C=NOR¹, -C=CHR¹, o CHOR¹;

R¹ es H, PO₃H₂, SO₃H₂, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

Z es alquilenos que tiene de 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno de los cuales tiene de 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquilenos, alquenileno, o alquinileno pueden ser sustituidos o no sustituidos;

R⁷ es H o metilo sustituido o no sustituido;

Ar¹ es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

A es H, OH, un grupo protector de amina, Z_n-NR²R³, Z_n-NR²(C=O)R², Z_n-SO₂R², Z_n-SOR², Z_n-SR², Z_n-OR², Z_n-(C=O)R², Z_n-(C=O)OR², Z_n-O-(C=O)R², alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o

54
SS

$Z_n\text{-Ar}^1$ puede ser sustituido o no sustituido;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o $Z_n\text{-Ar}^1$, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o $Z_n\text{-Ar}^1$ puede ser sustituido o no sustituido, o R^2 junto con R^3 y N forma un heterociclo saturado o parcialmente insaturado que tiene 1 o más heteroátomos, en donde dicho heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo aromático;

B es H, NH_2 , o metilo sustituido o no sustituido;

E es H, $Z_n\text{-NR}^2\text{R}^3$, $Z_n\text{-(C=O)R}^4$, $Z_n\text{-(C=O)R}^5$, $Z_n\text{-NR}^5\text{(C=O)R}^5$, $Z_n\text{-O(C=O)R}^5$, $Z_n\text{-OR}^5$, $Z_n\text{-SO}_2\text{R}^5$, $Z_n\text{-SOR}^5$, $Z_n\text{-SR}^5$, $Z_n\text{-NH(C=O)NHR}^5$, o R^5 ;

R^4 es un aminoácido natural o no natural sustituido o no sustituido, $\text{NH(CHR}^6\text{)(CH}_2\text{)}_m\text{OR}^5$ donde m es un número entero de 1 a 4, o NR^2R^3 ;

R^5 es H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo,

heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

R^6 es una cadena lateral de aminoácido natural, Z_n -NR²R³, Z_n -OR⁵, Z_n -SO₂R⁵, Z_n -SOR⁵, o Z_n -SR⁵; y

n es 0 o 1,

siempre que cuando B es H y A es CH=CH-R⁸ donde R⁸ es un alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, entonces X-Ar¹ es un sustituyente donde Ar¹ es un grupo diferente de arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi, o NH-dialquilamida cuando X es O, S, C=O, S=O, C=CH₂, CO₂, NH, o N(C₁-C₈-alquilo).

El término "alquilo" como se usa aquí se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturada de uno a doce átomos de carbono, en donde el radical de alquilo puede ser optativamente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen a continuación. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, en forma no taxativa, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo,

El término "alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple. Ejemplos de ellos incluyen, en forma no taxativa, etinilo, propinilo y similares, en donde el radical de alquinilo puede ser optativamente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen aquí.

El término "alquinileno" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a doce carbonos que contiene al menos un enlace triple, en donde el radical de alquinileno puede ser optativamente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen aquí.

El término "alilo" se refiere a un radical que tiene la fórmula $RC=CHCHR$, en donde R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o cualquier sustituyente definido aquí, en donde el alilo puede ser optativamente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen aquí.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a doce átomos de carbono, en donde el cicloalquilo puede ser

optativamente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen aquí. El término "cicloalquilo" también incluye estructuras de cicloalquilo bicíclico y tricíclico, en donde las estructuras bicíclica y tricíclica pueden incluir un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado a un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo de arilo o heteroarilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, en forma no taxativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

El término "heteroalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturada de uno a doce átomos de carbono, en donde al menos uno de los átomos de carbono se reemplaza con un heteroátomo que se selecciona de N, O o S, y en donde el radical puede ser un radical de carbono o un radical de heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el medio o al final del radical). El radical de heteroalquilo puede ser optativamente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen aquí. El término "heteroalquilo" abarca los radicales de alcoxi y heteroalcoxi.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un radical cíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos del

anillo en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo que se selecciona de nitrógeno, oxígeno y azufre, los átomos del anillo restantes son C donde uno o más átomos del anillo pueden optativamente ser sustituidos en forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen a continuación y en donde el anillo de heterocicloalquilo puede ser saturado o parcialmente insaturado. El radical puede ser un radical de carbono o un radical de heteroátomo. "heterocicloalquilo" también incluye radicales en donde los radicales de heterociclo se fusionan con anillos aromáticos o heteroaromáticos. Ejemplos de anillos de heterocicloalquilo incluyen, en forma no taxativa, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropiraniolo, morfolina, tiomorfolina, homopiperazina, ftalimida, y derivados de ellos.

El término "heteroalqueno" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono, que contiene al menos un enlace doble, por ejemplo, etenilo, propenilo, y similares, en donde al menos uno de los átomos de carbono se reemplaza con un heteroátomo que se selecciona de N, O, o S, y en donde el radical puede ser un radical de carbono o heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede estar en el medio o al final del radical). El radical de heteroalqueno puede ser optativamente sustituido en forma independiente con uno o más

R^1 , R^2 , y R^3 son alquilo, alilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, o Z_n -heterocicloalquilo, y

Ar es ario o heteroario, en donde dicho alquilo, alilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, Ar, R^1 , R^2 , y R^3 puede ser sustituido o no sustituido.

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden en consecuencia producirse como (R)- o (S)-estereoisómeros individuales o como mezclas de ellos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o la mención de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones está destinado a incluir enantiómeros individuales y mezclas, racémicas u otras, de ellos. Por consiguiente, esta invención también incluye racematos y enantiómeros resueltos, y compuestos diastereoisómeros de las Fórmulas I-XVII. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la preparación de los estereoisómeros son conocidos en el arte (ver la discusión en el Capítulo 4 de "Química Orgánica Avanzada", 4ª edición J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

Además de los compuestos de las Fórmulas I-XVII, la invención

también incluye solvatos, prodrogas farmacéuticamente aceptables, metabolitos activos farmacéuticamente activos, y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

El término "solvato" se refiere a un agregado de una molécula con una o más moléculas de solventes.

Una "prodroga farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en el compuesto especificado o en una sal farmacéuticamente aceptable de ese compuesto.

Un "metabolito farmacéuticamente aceptable" es un producto farmacológicamente aceptable producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o una sal de él. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse utilizando técnicas de rutina conocidas en el arte y sus actividades pueden determinarse utilizando ensayos tales como aquellos descritos aquí.

Las prodrogas y metabolitos activos de un compuesto pueden identificarse utilizando técnicas de rutina conocidas en el arte. Diferentes formas de prodrogas son conocidas en el arte. Para hallar ejemplos de tales derivados de prodrogas, ver, por ejemplo, a) *Diseño de Prodrogas*, editado por H. Bundgaard,

(Elsevier, 1985) y *Métodos en Enzimología*, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) *Libro de Texto de Diseño y Desarrollo de Drogas*, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Diseño y Aplicación de Prodrogas", de H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Revistas de Administración de Drogas Avanzada*, 8, 1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., *Diario de Ciencias Farmacológicas*, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32: 692 (1984), cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal que retiene la eficacia de los ácidos libres y bases del compuesto especificado y que no es indeseable biológica o de otro modo. Un compuesto de la invención puede poseer un grupo suficientemente ácido, suficientemente básico o ambos grupos funcionales, y por consiguiente reaccionar con cualquiera de numerosas bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales preparadas mediante la reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, tales sales incluyen sulfatos, piosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenfosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos,

pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitro-benzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilensulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, nafthalen-1-sulfonatos, nafthalen-2-sulfonatos, y mandelatos.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse mediante cualquier método disponible en el arte, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido de piranosidilo, tal como ácido glucorónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como

ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similar. Ejemplos de sales adecuadas incluyen, en forma no taxativa, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Los compuestos de la invención pueden prepararse utilizando las vías de reacción y esquemas de síntesis que se describen a continuación, empleando las técnicas disponibles en el arte utilizando materiales iniciales que están fácilmente disponibles.

Además de los compuestos de la Fórmula general I, esta invención además incluye compuestos de la Fórmula general II:

en donde A, B, X, E y Ar^1 son lo definido anteriormente, siempre que B sea H y A es $CH=CH-R^8$ en donde R^8 es alquilo sustituido o no sustituido, alqueno, ciclo-alquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, entonces $X-Ar^1$ es un sustituyente donde Ar^1 es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi, o NH-dialquilamida cuando X es O, S, C=O, S=O, C=CH₂, CO₂, NH, o N(C₁-C₈-alquilo).

Las Figuras 9-13 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos que tienen la Fórmula general IV. En un proceso sintético general, los compuestos de la Fórmula IV se preparan de la siguiente manera. 6-Nitroindol se trata con una base y yodo, y el 3-yodo-6-nitroindol resultante se trata con una base y un agente de grupo protector amina tal como un cloruro de trimetilsililetoximetilo (SEM-C). El tratamiento del compuesto 6-nitroindol protegido con ácido trans-2-fenilvinilborónico y un catalizador adecuado tal como $Pd(PPh_3)_4$ provee un compuesto intermedio 1-N-fenilvinil-6-nitroindol. La reducción del sustituyente de 6-NO₂ con un agente reductor tal como hidrazina y un catalizador adecuado (por ejemplo paladio sobre carbono) provee el derivado 1-N-sustituido-6-aminoindol. El tratamiento de este derivado con nitrito de sodio seguido por el agregado de yoduro de sodio y yodo provee el derivado 1-N-protegido-3-fenilvinil-6-yodoindazol. El tratamiento de

este derivado con agente(s) oxidante tal como tetróxido de osmio y peryodato de sodio provee el derivado 1-N-protegido 3-carbaldehído-6-yodoindazol. Este derivado puede entonces utilizarse en numerosos procesos sintéticos para proveer diferentes compuestos indazol de esta invención tales como los descritos en los Ejemplos.

En un proceso sintético alternativo, los compuestos 6-OAr-sustituídos de la Fórmula IV se preparan de la siguiente manera. El tratamiento de 2-fluoro-4-hidroxiacetofenona con un reactivo de grupo protector de fenol adecuado, seguido por el agregado de hidrazina con calentamiento para inducir la ciclación provee un compuesto indazol. El compuesto indazol está 1-N-protegido con un reactivo de grupo protector de amina adecuado. La remoción del grupo protector y el tratamiento con un ácido borónico, seguido por la remoción del grupo protector de amina da un compuesto 6-OAr-sustituído de la Fórmula IV.

En un proceso sintético alternativo, los compuestos 6-SAr-sustituídos de la Fórmula IV se preparan de la siguiente manera. 4-Fluorotiofenol se trata con una base fuerte tal como terc-butoxido de potasio, y al fenóxido resultante se agrega 2,4-difluoropropiofenona. El agregado de hidrazina al intermedio resultante seguido por el calentamiento para inducir la ciclación provee un compuesto 6-SAr-sustituído de

2A
75

la Fórmula IV.

En un proceso sintético alternativo, los compuestos 5-OAr- y 5-SAr-sustituido de la Fórmula IV se preparan de la siguiente manera. La esterificación del ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico, seguido por el tratamiento del éster resultante con una mezcla de ArOH o Ras y una base fuerte provee metil éster del ácido 5-XAr-sustituido 2-nitrobenzoico, en donde X es O o S. La saponificación de este éster, seguida por el agregado de hidróxido de amonio provee el intermedio 2-nitro-benzamida. La 2-nitrobenzamida se convierte en el intermedio 2-nitrobenzonitrilo mediante el tratamiento con cloruro de oxalilo. La reducción del sustituyente de nitro, seguida por el agregado de nitrato de sodio provee un compuesto indazol 3-amino-5-XAr-sustituido de la Fórmula IV, donde X es O o S.

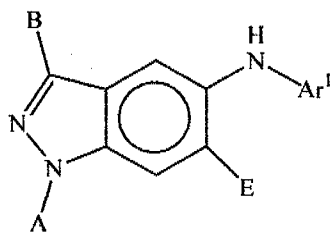
En un proceso sintético alternativo, compuestos 6-OAr-sustituidos de la Fórmula IV se preparan de la siguiente manera. 2-Fluoro-4-hidroxibenzonitrilo se combina con un ácido aril borónico, acetato de cobre y una base para proveer el intermedio 2-fluoro-4-ariloxibenzonitrilo. Una solución agitada de este derivado con hidrazina se refluxa para proveer un compuesto 3-amino-6-ariloxi-indazol. El compuesto puede utilizarse como el material inicial para la síntesis de derivados de 3-amida-indazol utilizando la composición química

un proceso sintético general, los compuestos de las Fórmulas VI y VII se preparan de la siguiente manera. 5-Yodo-1H-indazol se prepara tratando 5-amino-1H-indazol con una solución de NaNO_2 en agua, seguido por el agregado de KI . Después de la aislación del producto mediante la extracción de la mezcla de la reacción con un solvente orgánico, el producto se puede utilizar en diferentes procesos sintéticos para proveer los compuestos indazol de esta invención. En un proceso el grupo 1-amino de 5-yodo-1H-indazol se protege con un grupo protector de amina adecuado y el 5-yodoindazol protegido se trata con una base, polvo de cobre y un aril fenol o aril tiofenol para proveer un indazol 5-O-arilo sustituido (Fórmula VI) o un indazol 5-S-arilo sustituido (Fórmula VII). La remoción del grupo protector de amina provee un compuesto de esta invención que tiene la Fórmula VI o VII.

En una vía alternativa, el 5-yodo-1H-indazol se trata con una base y RX o $\text{Ar}^1\text{CH}_2\text{X}$, donde R es un alquilo o alilo y Ar^1 es un grupo arilo o heteroarilo definido anteriormente, y X es un halógeno u otro grupo saliente adecuado. El 5-yodoindazol 1-N-sustituido luego se trata con una base, polvo de cobre, y un aril tiofenol o aril fenol para proveer un compuesto indazol 5-O-arilo sustituido (Fórmula VI) o un indazol 5-S-arilo sustituido (Fórmula VII) de esta invención.

general, los compuestos de la Fórmula XII se preparan de la siguiente manera. 4-Bromo-2-metil anilina se agrega a una mezcla de tetrafluorborato de amonio y ácido acético. Después de un período de tiempo, se agrega nitrito de sodio a la mezcla, seguido por el agregado de una base tal como acetato de potasio y un catalizador de transferencia de fase tal como 18-corona-6 para proveer 5-bromoindazol. El bromoindazol se trata con RBr en la presencia de una base para proveer un derivado de 5-bromoindazol 1-N-sustituido, en donde R es alquilo, alilo, ArCH_2 o heteroaril- CH_2 definido anteriormente. El tratamiento del derivado 1-N-sustituido con Ar^1CHO en la presencia de una base fuerte tal como butil litio, donde Ar^1 se define anteriormente, seguido por el tratamiento con un agente oxidante adecuado para proveer el derivado 5-C=OR 1-N-sustituido. El agregado de NH_2OR^1 a este derivado en piridina, donde R^6 es lo definido anteriormente, provee un compuesto oxima de la Fórmula XII. Un método alternativo para sintetizar compuestos de la Fórmula XII se muestra en la Figura 28.

En otra realización, esta invención se relaciona con compuestos de la Fórmula general XIII:



XIII

en donde A, B, E y Ar¹ son lo definido anteriormente.

La Figura 34 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico que tiene la Fórmula general XIII. En un proceso sintético general, los compuestos de la Fórmula XIII se preparan de la siguiente manera. 4-Bromo2-metil anilina se agrega a una mezcla de tetrafluorborato de amonio y ácido acético. Después de un período de tiempo, se agrega nitrito de sodio a la mezcla, seguido por el agregado de una base tal como acetato de potasio y un catalizador de transferencia de fase tal como 18-corona-6 para proveer 5-bromoindazol. El bromoindazol se trata con RBr en la presencia de una base para proveer un intermedio 5-bromoindazol 1-N-sustituido, en donde R es "A" definido anteriormente para la Fórmula XIII definida anteriormente con la excepción de hidrógeno. El tratamiento del intermedio 1-N-sustituido con una base fuerte tal como t-butil litio, seguido por el agregado de trimetilborato provee el intermedio indazol de ácido 5-borónico. El agregado de un catalizador de cobre (II), seguido por el agregado de una anilina sustituida o no sustituida provee un compuesto de la Fórmula XIII.

En otra realización, esta invención se relaciona con compuestos de la Fórmula general XIV:

ser sustituido o no sustituido;

R^a y R^b son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, y Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

o R^a y R^b junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo de heterociclo saturado o insaturado que tiene uno o más heteroátomos en el anillo, en donde dicho heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo puede fusionarse en un anillo aromático;

Z es alquileno que tiene de 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno tiene de 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno puede ser sustituido o no sustituido;

n es 0 o 1;

U es CR^c o N;

V es CR^c o N;

R^c es H, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

X es O, S, SO, SO₂, NR⁵, C=O, CH₂, CH₂Z_n-OH, o C=NOR^d;

R⁵ es H, metilo, o metilo sustituido;

R^d es H, PO₃H₂, SO₃H₂, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z_n-Ar¹, dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo y Z_n-Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

G, H, J, y T independientemente son N o CR², siempre que cuando alguno de dichos G, H, J, y T son N el número total de G, H, J, o T que es N no exceda 2;

R² es H, F, Cl, Br, CF₃, OR⁶, SR⁶, alquilo inferior (de C₁-C₄), CN, o NR⁶R⁷;

R⁶ y R⁷ son independientemente H, CF₃, alquilo inferior (de C₁-C₄) o heteroalquilo inferior (de C₁-C₄);

Q es -NR⁸CONH-, -NHCO-, -NR⁸SO₂NH-, -NHSO₂-, -CONR¹¹-;

R⁸ es H o alquilo inferior (de C₁-C₄);

R¹¹ es H o alquilo inferior (de C₁-C₄);

R_x es -(CR⁹R¹⁰)_m-, -O(CR⁹R¹⁰)_m-, NH(CR⁹R¹⁰)_m-, o -S(CR⁹R¹⁰)_m- siempre que Q sea -CONR¹¹- cuando R_x es -O(CR⁹R¹⁰)_m-

, $-\text{NH}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m-$, o $-\text{S}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m-$;

R^9 y R^{10} son independientemente H, o alquilo inferior, o R^9 y R^{10} junto con los átomos a los cuales ambos están unidos forman un anillo de cicloalquilo que puede ser saturado o parcialmente insaturado;

m es 1-3;

R_y es H, PO_3H , un grupo protector de amina, un grupo protector de oxígeno, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o $\text{Z}_n\text{-Ar}^2$, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, $\text{Z}_n\text{-Ar}^2$ y Z_n -heterocicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido;

Ar^2 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido, en donde cada sustitución puede ser de con 1-3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, CF_3 , CN, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{12}$, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado parcialmente insaturado, Z_n -

heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o $Z_n\text{-Ar}^1$, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $Z_n\text{-cicloalquilo}$, $Z_n\text{-heterocicloalquilo}$ y $Z_n\text{-Ar}^1$ puede ser sustituido o no sustituido;

R^{12} y R^{13} son independientemente H, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, $Z_n\text{-cicloalquilo}$ en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, $Z_n\text{-heterocicloalquilo}$ en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o $Z_n\text{-Ar}^1$, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $Z_n\text{-cicloalquilo}$, $Z_n\text{-heterocicloalquilo}$ y $Z_n\text{-Ar}^1$ puede ser sustituido o no sustituido;

en donde cuando Ar^2 se sustituye con $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{12}$, R^{12} y R^{13} puede formar un anillo cicloalquilo o anillo heterocicloalquilo que puede ser sustituido o no sustituido en donde dicha sustitución puede ser con sustituyentes que se seleccionan de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $Z_n\text{-cicloalquilo}$ en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, $-\text{COR}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $Z_n\text{-heterocicloalquilo}$ en donde dicho heterocicloalquilo

es saturado o parcialmente insaturado, o $Z_n\text{-Ar}^1$, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $Z_n\text{-cicloalquilo}$, $Z_n\text{-heterocicloalquilo}$ y $Z_n\text{-Ar}^1$ puede ser sustituido o no sustituido;

en donde cuando Q es -CONR^{11} , R_y combinado con R^{11} es además un anillo cicloalquilo o un anillo heterocicloalquilo que puede ser sustituido o no sustituido con grupos que se seleccionan de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $Z_n\text{-cicloalquilo}$ en donde cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, $Z_n\text{-heterocicloalquilo}$ en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, $Z_n\text{-Ar}^1$, -COR^{14} , o $\text{-SO}_2\text{R}^{14}$, en donde alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $Z_n\text{-cicloalquilo}$, $Z_n\text{-heterocicloalquilo}$, $Z_n\text{-Ar}^1$, -COR^{14} , y $\text{-SO}_2\text{R}^{14}$ puede ser sustituido o no sustituido; y

R^{14} es alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, $Z_n\text{-cicloalquilo}$ en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, $Z_n\text{-heterocicloalquilo}$ en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o $Z_n\text{-Ar}^1$, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo,

ejemplo el peso) del mamífero que necesita el tratamiento, pero puede de todas formas ser determinada habitualmente por un experto en el arte. "Tratamiento" significa al menos la mitigación de una condición de enfermedad en un mamífero, tal como un humano, que está afectado, al menos parcialmente, por la actividad de una o más proteína cinasas, tales como p38, e incluye, en forma no taxativa, impedir que la condición de enfermedad se presente en un mamífero, particularmente cuando se halla que el mamífero está predispuesto a tener la condición de enfermedad pero aún no se le ha diagnosticado que la tiene; modular y/o inhibir la condición de enfermedad; y/o aliviar la condición de enfermedad.

Para utilizar un compuesto de la Fórmula I-XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga que puede romperse in vivo de él, para el tratamiento terapéutico (que incluye el tratamiento profiláctico) de mamíferos que incluyen humanos, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I-XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga que puede romperse in vivo de él, definida aquí anteriormente en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo y Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido.

Las Figuras 38-50 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos de la Fórmula general XVII.

Se pueden utilizar cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la invención para tratar enfermedades mediadas por la modulación o regulación de proteína cinasas. Una "cantidad eficaz" significa aquella cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita el tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento para una enfermedad mediada por la actividad de una o más proteína cinasas, tales como aquella p38 alfa y los eventos mediados por p38 asociados tales como la producción de citoquinas. Por lo tanto, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de las Fórmulas I-XVII o una sal, metabolito activo o prodroga de ellos, es una cantidad suficiente para modular, regular o inhibir la actividad de una o más proteína cinasas de manera tal que una condición de enfermedad mediada por esa actividad se reduzca o alivie.

La cantidad de un agente dado que corresponde a tal cantidad varía según factores tales como el compuesto particular, la condición de enfermedad y su gravedad, la identidad (por

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para el uso oral (por ejemplo como tabletas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas), para la administración mediante inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración mediante insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución estéril o aceitosa para dosificación intravenosa, subcutánea, o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal). Por ejemplo, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Excipientes farmacéuticamente aceptables para una formulación de tabletas incluyen por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y desintegración tales como almidón de maíz o ácido algínico, agentes ligantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes

tales como etil o propil p-hidroxibenzoato, y antioxidantes tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de tabletas pueden ser sin recubrimiento o recubiertas para modificar su desintegración y la absorción posterior del ingrediente activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar la estabilidad y/o apariencia, en cualquier caso, utilizando agentes de recubrimiento convencionales, y procedimientos conocidos en el arte.

Las composiciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el ingrediente activo en forma finamente pulverizada junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de la condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno), o

productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitan. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como etil o propil p-hidroxibenzoato, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes, y/o agentes edulcorantes (tales como sucrosa, sacarina o aspartamo).

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo, o aceite de coco) o en aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proveer una preparación oral agradable a la boca. Estas composiciones pueden conservarse agregando un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante el agregado de agua generalmente contienen el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión se ejemplifican con aquellos ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de araquís, o un aceite mineral, tal por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de ellos. Agentes emulsionadores adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales tales como goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos naturales tales como semilla de soja, lecitina, un éster o éster parcial derivado de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitol) y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de metileno tales como monooleato de polioxietileno sorbitan. Las emulsiones pueden contener edulcorantes, agentes saborizantes y conservantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con gomas edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sucrosa, y también puede contener un agente emoliente, conservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en la forma de una suspensión acuosa o aceitosa inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes apropiados y agentes de suspensión, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol.

Las formulaciones de supositorios pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y en consecuencia se funde en el recto para liberar la droga. Excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las formulaciones tópicas, tales como cremas, ungüentos, geles y soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas, pueden

generalmente obtenerse formulando un ingrediente activo con un vehículo o diluyente tópicamente aceptable, convencional utilizando procedimientos convencionales conocidos en el arte.

Las composiciones para la administración mediante insuflación pueden estar en la forma de un polvo finamente dividido que contiene partículas de diámetro promedio de, por ejemplo, 30 μ m o mucho menos, el polvo propiamente dicho comprende un ingrediente activo solo o diluido con uno o más portadores fisiológicamente aceptables tales como lactosa. El polvo para insuflación luego se retiene convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo de 1 a 50 mg del ingrediente activo para su uso con un aparato turboinhalador, tal como el que se utiliza para la insuflación del conocido agente cromoglicato de sodio.

Las composiciones para la administración mediante inhalación pueden estar en forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para distribuir el ingrediente activo como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o gotitas de líquido. Los propelentes de aerosoles convencionales tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos pueden utilizarse y el aparato de aerosol se dispone convenientemente para distribuir una cantidad medida del ingrediente activo.

Para más información sobre formulaciones, ver el Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Química Médica Abarcativa (Corwin Hansch; Presidente del Directorio Editorial), Pergamon Press 1990, que se incorpora específicamente aquí como referencia.

La cantidad de un compuesto de esta invención que se combina con uno o más excipientes para producir una sola forma de dosificación necesariamente variará según el huésped tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada para la administración oral a humanos puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 2 g del agente activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar del 5% al 98% en peso de la composición total. Las formas de dosificación unitarias generalmente contienen de 1 mg a 500 mg de un ingrediente activo. Para más información sobre vías de administración y regímenes de dosificación, ver el Capítulo 25.3 en el Volumen 3 de Química Médica Abarcativa (Corwin Hansch; Presidente del Directorio Editorial), Pergamon Press 1990, que se incorpora específicamente aquí como referencia.

El tamaño de la dosis para propósitos terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la Fórmula I-XVII variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de las condiciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía

Las condiciones y enfermedades que pueden tratarse o prevenirse con los inhibidores de p38 de esta invención también pueden ser agrupadas convenientemente por la citoquina (por ejemplo, IL-1, TNF, IL-6, IL-8) que se cree que es la responsable de la enfermedad.

Por lo tanto, una enfermedad o condición mediada por IL-1 incluye artritis reumatoidea, osteoartritis, apoplejía, y/o síndrome de choque tóxico, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, enfermedad intestinal inflamatoria, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis soriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, rubéola artritis, sinovitis aguda, diabetes, enfermedad de las células β pancreáticas y enfermedad de Alzheimer.

Una enfermedad o condición mediada por TNF incluye artritis reumatoidea, osteoartritis, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, síndrome de fatiga respiratoria adulta, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoisosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, lesión por reperfusión, reacción de implante contra el huésped, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debido a una infección, caquexia secundaria a una infección, SIDA, ARC o

cáncer, formación queloide, formación de tejido de cicatriz, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa o piresis. Las enfermedades mediadas por TNF también incluyen infecciones virales, tales como HIV, CMV, influenza y herpes; e infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, que incluyen, en forma no taxativa, virus de anemia infecciosa equina, virus de artritis caprina, virus visna o virus maedi; o infecciones por retrovirus, que incluyen virus de inmunodeficiencia felina, virus de inmunodeficiencia bovina, o virus de inmunodeficiencia canina.

La enfermedad o condición mediada por IL-8 incluye enfermedades caracterizadas por infiltración neutrófila masiva, tales como soriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, sama, lesión por reperfusión cardíaca y renal, síndrome de fatiga respiratoria adulta, trombosis y glomerulonefritis.

Además los compuestos de esta invención pueden utilizarse tópicamente para tratar o prevenir condiciones causadas o exacerbadas por IL-1 o TNF. Tales condiciones incluyen articulaciones inflamadas, eczema, soriasis, condiciones inflamatorias de la piel tales como quemaduras solares, condiciones inflamatorias oculares tales como conjuntivitis,

piresis, dolor y otras condiciones asociadas con la inflamación.

Los compuestos de esta invención pueden utilizarse en combinación con otras drogas y terapias utilizadas en el tratamiento de estados de enfermedad que se beneficiarían con la inhibición de citoquinas, en particular IL-1, TNF, IL-6 o IL-8.

Por ejemplo, en virtud de su capacidad de inhibir citoquinas, los compuestos de las Fórmulas I-XVII son valiosos en el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias y no inflamatorias que actualmente se tratan con una droga antiinflamatoria no esteroide inhibidora de ciclooxigenasa (NSAID) tal como indometacina, ketorolac, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, sulindac, tolmetina y piroxicam. La administración conjunta de un compuesto de las Fórmulas I-XVII con una NSAID puede derivar en una reducción de la cantidad de este último agente necesaria para producir un efecto terapéutico, y por lo tanto se reduce la posibilidad de efectos colaterales adversos de la NSAID tales como efectos gastrointestinales. Por lo tanto de acuerdo con otra característica de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I-XVII o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster que puede

Aunque los compuestos de la Fórmula I-XVII son principalmente valiosos como agentes terapéuticos para su uso en animales de sangre caliente (que incluyen al hombre), también pueden ser útiles siempre que se requiera inhibir los efectos de las citoquinas. Por lo tanto, son útiles como estándares farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

La actividad de los compuestos de esta invención puede ensayarse para la inhibición de p38 in vitro, in vivo o en una línea de células. Los ensayos in vitro incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de cinasa o la actividad de ATPasa del p38 activado. Ensayos in vitro alternados cuantifican la capacidad del inhibidor de unirse a p38 y pueden medirse radiorotulando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo de inhibidor/p38 y determinando la cantidad de radiorótulo unido, o realizando un experimento de competencia donde los inhibidores nuevos se incuban con p38 unido a radioligandos conocidos. Estos y otros compuestos útiles en ensayos in vitro y de cultivos de células son conocidos para los expertos en el arte.

Se pueden utilizar ensayos de cultivos de células del efecto inhibidor de los compuestos de esta invención para determinar las cantidades de TNF- α , IL-1, IL-6, o IL-8 producidos en

Mach III. Después de lavar, se continuó el vacío durante 30 segundos para secar el filtro. Se agregaron 30 μ l de centelleante por receptáculo a la placa de filtro y luego se

Centelleo: Líquido (Packard, TopCount HES).

Ensayo de PBMC

Se evaluó la capacidad de los compuestos de esta invención de inhibir la producción de TNF- α utilizando células mononucleares sanguíneas humanas ("PBMC") que sintetizan y segregan TNF- α cuando se las estimula con lipopolisacárido.

Las soluciones de ensayo de compuestos se hicieron realizando 5 diluciones en serie en DMSO, cuyas diluciones luego se diluyeron materiales 5x diluyendo con MEM, 2% de suero bovino fetal desactivado térmicamente ("FBS"), 20 mM HEPES, 2 mM L-glutamina, y 1% de penicilina/estreptomicina.

Las PBMC se aislaron de la sangre humana de la siguiente manera. Se recogieron muestras de sangre entera de voluntarios humanos en el Vacutainer® CPT de Becton Dickinson. Los tubos se mezclaron y se centrifugaron a temperatura ambiente (18°C-25°C) en un rotor horizontal durante un mínimo de 15 minutos a

1500-1800 RCF (fuerza centrífuga relativa). Para cada donante, las capas de recubrimiento se mezclaron en un solo tubo y se lavaron dos veces con solución salina con tampón fosfato ("PBS"). La pelletilla de células se suspendió nuevamente en MEM, 20% de suero bovino fetal desactivado térmicamente ("FBS"), 20 mM HEPES, 2 mM L-glutamina, y 1% penicilina/estreptomicina. El número total de células se determinó utilizando un hemocitómetro y la suspensión de células se ajustó a 2×10^6 células/ml.

Se agregó 0,1 ml de la suspensión de células a cada receptáculo de una placa de cultivo de células de 96 receptáculos. Se agregaron 30 μ l de una solución de ensayo de compuesto y las células se incubaron incubador a 37°C/5% CO₂ durante 1 hora. Luego se agregó 20 μ l de 7,5 ng/ml lipopolisacárido (LPS E. Coli K-235) a cada receptáculo, y las células se devolvieron al incubador a 37°C/5% CO₂ durante 16-20 horas. Las células se centrifugaron durante 15 minutos a 1100 RCF. Aproximadamente 0,12 ml del sobrenadante se transfirieron a una placa de polipropileno de 96 receptáculos limpia. Las muestras se ensayaron inmediatamente o se almacenaron a -80°C hasta que estuvieran listas para el ensayo. Los niveles de TNF- α se determinaron en cada muestra utilizando un ensayo ELISA de TNF- α tal como el que se describe a continuación.

Los niveles de TNF- α se determinaron de la siguiente manera. Se prepararon placas recubiertas con anticuerpos de TNF-alfa agregando 150 μ l de 2 μ g/ml de IgG monoclonal de ratón purificada anti-TNF- α en tampón de Carbonato-Bicarbonato (Paquete de Tampón de Carbonato-Bicarbonato BUP®) a los receptáculos de una placa Immulon de 96 receptáculos (Placa de Base Plana de ELISA Immulon 4; Dynex, catálogo número 011-010-3855) y se incubaron toda la noche a 2°C-8°C. La solución de recubrimiento se removió y se agregó 200 μ l de "tampón de bloqueo" (20 mM HEPES pH 7,4, 150 mM NaCl, 2% BSA) y las placas se almacenaron a 2°C-8°C hasta que estuvieron listas para usar. Se preparó una curva estándar de TNF- α humano recombinante de diez puntos mediante una dilución en serie 1:2 en un "diluyente de muestra" (20 mM HEPES, pH 7,4, 150 mM NaCl, 2 mM MgCl₂, 1% BSA) con una concentración máxima de 6.000 pg/ml.

La solución bloqueante se removió de las placas de ELISA de TNF- α lavando cinco veces con 300 μ l de "tampón de lavado" (20 mM HEPES, pH 7,4, 150 mM NaCl, 2 mM MgCl₂, 0,02% Tween 20). Se agregaron 50 μ l del "diluyente de muestra" a todos los receptáculos y luego se agregaron 50 μ l de una solución de curva estándar de TNF- α o un sobrenadante de compuesto de ensayo a todos los receptáculos. La placa se incubó a

temperatura ambiente durante una hora con agitación (300 rpm). La placa se lavó cinco veces con 300 μ l de "tampón de lavado". Se agregaron 100 μ l de 0,2 μ g/ml de anti-TNF- α humana de cabra biotinilado en "diluyente de anticuerpo" (20 mM HEPES, pH 7,4, 150 mM NaCl, 2 mM $MgCl_2$, 1% BSA, 0,02% Tween 20) por receptáculo, y la placa se incubó a temperatura ambiente durante una hora agitando (300 rpm). La placa se lavó cinco veces con 300 μ l de "tampón de lavado" por receptáculo. Se agregaron 100 μ l de 0,02 μ g/ml de estreptavidina fosfatasa alcalina en "diluyente de anticuerpo" por receptáculo, y la placa se incubó a temperatura ambiente durante una hora con agitación (300 rpm). La placa se lavó cinco veces con 300 μ l de tampón de lavado por receptáculo. Se agregaron 200 μ l de 1 mg/ml pNPP (fosfato de p-nitrofenilo) en tampón de dietanolamina con 0,5 mM $MgCl_2$ por receptáculo, y la placa se incubó durante 30 a 45 minutos a temperatura ambiente con agitación (300 rpm). El progreso de la reacción se monitoreó determinando la densidad óptica: cuando el estándar superior alcanzó una OD entre 2,0 y 3,0, se agregaron 50 μ l por receptáculo. La densidad óptica de cada receptáculo de cada receptáculo se determinó dentro de 30 minutos, utilizando un lector de placa de microtítulo ajustado a 405 nm. Los datos se analizaron en XL ajustado utilizando el ajuste de curva de 4 parámetros.

Los siguientes reactivos se utilizaron en los ensayos descritos anteriormente. Solución Salina con Tampón de Fosfato de Dulbecco sin Calcio o Magnesio (Catálogo de Gibco N° 14190); medio esencial mínimo Eagle (MEM; Catálogo Gibco N° 11090); penicilina-estreptomina (Catálogo Gibco N° 15140); l-glutamina, 200 mM (Catálogo Gibco N° 25030); HEPES, 1M (Catálogo Gibco N° 15630); suero bovino fetal ("FBS"; Catálogo HyClone N° SH30070.03); lipopolisacáridos de Escherichia coli K-235 ("LPS"; Catálogo Sigma N° L2018); IgG Monoclonal de Ratón Purificada, anti-TNF- α (Catalogo de R&D Systems N° MAB210); Paquete de Tampón Carbonato-Bicarbonato BUP® (Catálogo de Pierce N° 28382); HEPES (FW 238.3; Catálogo de Sigma N° H3575); NaCl (Catálogo de Sigma N° S7653); albúmina de suero bovino ("BSA"; Catálogo de Jackson ImmunoResearch N° 001-000-162); monolaurato de polioxietileno 20 sorbitan (Catálogo de Sigma N° P2287); cloruro de magnesio, hexahidratado (Catálogo de Sigma N° M2670); TNF- α humano recombinante (Catálogo de R&D Systems N° 210TA010); IgG de cabra purificada con afinidad a TNF- α biotinilada (Catálogo de R&D Systems N° BAF210); estreptavidina fosfatasa alcalina (Catálogo de Jackson ImmunoResearch N° 016-050-084); Tampón de Sustrato de dietanolamina (Catálogo de Pierce N° 34064); fosfato de p-nitrofenilo (Catálogo de Sigma N° N2765).

La Tabla 3 muestra los resultados de la inhibición de p38 y la inhibición de la secreción de TNF- α inducida por LPS desde

células mononucleares sanguíneas periféricas humanas ("PBMC").
Un compuesto "activo" se define como un compuesto que tiene una IC_{50} inferior a 500 nM.

TABLA 3

Compuesto	IC_{50} de Inhibición de p38 (nM)	IC_{50} de PBMC (nM)
7f-1	activo	Activo
7f-2	Activo	activo
7f-3	Activo	Activo
7f-4	Activo	no ensayado
7f-7	Activo	No ensayado
7f-9	Activo	No ensayado
7f-12	Activo	No ensayado
7f-13	Activo	No ensayado
7f-14	Activo	No ensayado
7f-15	Activo	No ensayado
7f-17	Activo	No ensayado
11g-1	Activo	No ensayado
11g-10	Activo	Activo
11g-14	Activo	No ensayado
4f-1	Activo	Activo
4f-2	Activo	Activo

4f-7	Activo	No ensayado
4f-8	Activo	No ensayado
4f-9	Activo	Inactivo
4f-10	Activo	No ensayado
5f-1	Activo	Activo
5f-2	Activo	Activo
5f-7	Activo	Activo
5f-8	Activo	No ensayado
5f-9	Activo	Activo
5f-10	Activo	Activo
5f-11	Activo	No ensayado
5f-12	Activo	No ensayado
2h-1	Activo	Activo
2h-2	Activo	Activo
2h-10	Activo	Activo
1j-2	Activo	No ensayado
1j-4	Activo	No ensayado
2h-1	Activo	Activo
28t	Activo	-
9g-2	Activo	-
7t-1	Activo	-
6n	Activo	-
16p	Activo	-

Ensayo con ratones

Modelo de Ratón de Producción de TNF- α Inducida por LPS

Se indujo TNF- α en ratones machos DBA-2J (de Jackson Laboratories) mediante la inyección de la vena de la cola con 2m/kg de lipopolisacárido (de Sigma, St. Louis). Noventa minutos más tarde los ratones anestesiados con isoflurano se sangraron mediante punción cardíaca. Las muestras de sangre luego se dejaron coagular durante dos horas a 4°C y se centrifugaron. El suero se apartó en tubos de eppendorf para el posterior análisis de TNF- α . El análisis de TNF- α se realizó utilizando un kit ELISA (Quantikine, MN) y se realizó según las instrucciones que acompañaban al kit.

El compuesto AR-00112190 se preparó con 10% DMSO más 90% de 2-hidroxil- β -ciclodextrina al 20% (HPCD). El compuesto AR-00112190 es un derivado del compuesto 14g (ver la Figura 3) donde A es isobutilo. El compuesto luego se diluyó en serie con un vehículo (10% DMSO, 90% de HPCD al 20%) para preparar composiciones necesarias para los niveles de dosis más bajos. El compuesto se disolvió agregando DMSO, pero luego salió de solución al agregar HPCD al 20%. En consecuencia, los compuestos se dosificaron como suspensiones. Siete grupos de

		7	2124			
IV	LPS + AR- 00112190 100 mg/kg	1	2074	2216	224	42
		2	1783			
		3	1832			
		4	2333			
		5	3257			
		6	1553			
		7	1683			

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

Para ejemplificar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, se debe entender que estos ejemplos no limitan la invención y solamente sugieren un método para practicar la invención. Las personas expertas en el arte reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar otros numerosos inhibidores de p38 de la invención, y los métodos alternativos para preparar los compuestos de la invención se consideran dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede realizarse exitosamente mediante modificaciones que son evidentes para los expertos en el arte, por ejemplo, protegiendo apropiadamente los grupos que interfieren, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en el arte

diferentes de los descritos, y/o realizando modificaciones de rutina de las condiciones de la reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones reveladas aquí o conocidas en el arte tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

EJEMPLOS

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique todo lo contrario todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Los reactivos se compraron a proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se utilizaron sin nueva purificación a menos que se indique lo contrario. Tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM), tolueno, dioxano y 1,2-difluoroetano se compraron a Aldrich en frascos sellados Sure y se utilizaron como se recibieron.

Las reacciones expuestas a continuación se hicieron en general bajo presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo secador (a menos que se diga lo contrario) en solventes anhidros, y los matraces de la reacción típicamente estaban equipados con un tabique de goma para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringa. Los elementos de vidrio se secaron al horno y/o se secaron térmicamente.

Paso A: 1,285 g de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (compuesto 1a) y 1,023 g de 4-fluorobencenotiol se disolvieron en 15 ml de THF anhidro bajo nitrógeno seco. A esta solución se agregaron lentamente 207 mg de hidruro de sodio (95% en aceite). La mezcla de la reacción luego se dividió entre EtOAc y 0,1 N NaOH acuoso (para remover cualquier tilo sin reaccionar) y luego la capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó sobre una columna Biotage eluyendo con un gradiente de hexano / CH_2Cl_2 1:1 a 100% CH_2Cl_2 para dar 1,90 g del compuesto 2a.

Paso B: Aproximadamente 1,90 g del compuesto 2a y 1,88 g de polvo de hierro se agregaron a 20 ml de ácido acético bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de la reacción luego se calentó a 90°C durante 45 minutos para formar el producto intermedio 3a. Aproximadamente 1,90 g del producto intermedio 3a y 1,160 g de NaOH se disolvieron en 20 ml de metanol bajo una atmósfera de nitrógeno seco durante 3,5 horas, y luego la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo vacío y luego se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 luego se lavó con solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío para proveer el compuesto 4a.

125
127

Paso C: Sin nueva purificación, 1,54 g del compuesto 4a y 896 mg de tetrafluorborato de amonio se recogieron en 10 ml de una solución 1:1 de acetona y agua. La mezcla de la reacción luego se colocó en un baño de hielo (0°C) a lo cual se agregó 600 µl de HCl concentrado seguido por 514 mg de nitrito de sodio. La mezcla de la reacción luego se agitó durante aproximadamente 45 minutos después de cuyo tiempo se formó un precipitado del compuesto intermedio 5a. El precipitado se recogió, se secó con aire, y luego se secó más haciéndolo azeotrópico desde etanol y tolueno para proveer aproximadamente 800 mg del compuesto 5a. Sin nueva purificación, aproximadamente 800 mg del compuesto 5a, 312 mg de acetato de potasio y 190 mg de 18-corona-6 se disolvieron/suspendieron en 5 ml de cloroformo bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de la reacción luego se dividió entre CH₂Cl₂ y agua. La capa de CH₂Cl₂ se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó sobre una columna Biotage para dar 388 mg del compuesto 6a.

Paso D: 173,3 mg del compuesto 6a, 195 mg de carbonato de potasio, 110 µl de cloruro de 4-metoxibencilo y 10,5 mg de yoduro de sodio se disolvieron/suspendieron en 1 ml de DMF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de la reacción se calentó a 85°C durante aproximadamente 1,5 horas,

purificó sobre una columna de sílice de 40 M Biotage, eluyendo con CH_2Cl_2 /hexanos 50:50, para proveer 2,84 g del compuesto 10a como un sólido blanco.

Paso B: En un matraz de base circular, el compuesto 10a (2,6 g, 11 mmoles) se diluyó con 40 ml de EtOH y luego se agregó $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (230 mg, 2 mmoles) seguido por el agregado de formato de amonio (3,3 g, 53 mmoles). La mezcla de la reacción se calentó a 80°C hasta que el material inicial 10a se hubo agotado como se determinó mediante HPLC. La mezcla de la reacción se filtró a través de papel de vidrio y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proveer 1,92 g del compuesto 11a como un sólido blanco.

Paso C: El compuesto 11a se convirtió en el compuesto 13a de acuerdo con el método descrito en el Paso C del Ejemplo 1. El compuesto 11a y tetrafluorborato de amonio se recogió en una solución 1:1 de acetona y agua. La mezcla de la reacción luego se colocó en un baño de hielo (0°C) a lo cual se agregó HCl concentrado seguido por nitrito de sodio, y se formó un precipitado. El precipitado se recogió, se secó con aire y luego se secó más haciéndolo azeotrópico desde etanol y tolueno para proveer el compuesto intermedio 12a. El compuesto 12a, acetato de potasio, y 18-corona-6, se

disolvieron/suspendieron en cloroformo bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de la reacción luego se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó sobre una columna Biotage para dar el compuesto 13a.

Paso D: En un matraz de base circular, el compuesto 13a se diluyó con 4 ml de DMF, y luego se agregaron 22 mg de NaH y empezó a burbujear. Cuando se asentó, se agregó 0,8 ml de bromuro de alilo, y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se secó con agua y luego se concentró. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y solución salina, se concentró a una película y se secó. El residuo resultante se purificó sobre una columna Biotage que tiene una columna de 12 M de sílice, eluyendo con 4% $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, para proveer el compuesto 14a.

Ejemplo 3

Preparación de 3[5-(4-fluorofeniloxi)-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]-propano-1,2-diol (15a)

La Figura 3 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 15a que tiene la Fórmula general II. En un

matraz de base circular, 79 mg (0,3 mmoles) del compuesto 14a, preparado de acuerdo con el Ejemplo 2, se diluyó con 2 ml de CH_2Cl_2 anhidro. N-óxido de tetrametilamina (27 mg, 0,35 mmol) se agregó bajo una atmósfera de nitrógeno. Todos los sólidos se disolvieron, se agregó OsO_4 (11 mg, 0,04 mmoles) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción luego se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y luego se concentró a una película. La película se purificó sobre una columna de sílice de 12 M Biotage, eluyendo con EtOAc para proveer 82 mg del compuesto 15a.

Ejemplo 4

Preparación de [5-(4-fluorofeniloxi)-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]-acetaldehído (16a)

La Figura 4 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 16a. Una solución 0,3 M de NaIO_2 (2 ml) se combinó con 1 g de gel de sílice para dar una suspensión. La suspensión se diluyó con 3 ml de CH_2Cl_2 y 82 mg (0,3 mmoles) del compuesto 15a, preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, se agregó a la suspensión con 1 ml de CH_2Cl_2 y la suspensión se agitó durante 2 horas. Después de 3 horas, la mezcla de la reacción se filtró y el tampón se lavó con CH_2Cl_2 . El filtrado