



TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE
TECHNOLOGY LICENSING

Technology
Licensing
Trademark
Patent

Transferencia de
Tecnología
Marcas
Patentes

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-088883-00013-0000

Fecha: 2009-01-14 10:48:57 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eje. 378 FASENACIONAL
Act. 329 CTOINFORMACIÓN Folios: 403

1155 7/403
1444
tarios

Señor
JEFE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: EXPEDIENTE : 05-088883

PATENTE : "INHIBIDORES DE P 38 Y SUS MÉTODOS DE USO

ACTUACIÓN: MODIFICACIÓN A PATENTE POR PRESENTACIÓN DE UNA
SOLICITUD DIVISIONAL

Estimados señores:

Damos alcance a la solicitud de patente de invención, radicada ante su despacho bajo el expediente citado en la referencia, con el fin de presentar modificaciones en ésta solicitud, debido a que se ha decidido presentar voluntariamente una solicitud DIVISIONAL de este caso.

Es necesario, se tenga en cuenta, que esta modificación se presenta según lo establecido en la Resolución 055819 de Diciembre 26 de 2008, expedida por la Superintendencia de Industria y Comercio, numeral 1.1.7 en su último párrafo manifiesta:

1.1.7. *Conversión de solicitudes en trámite*
(...)

"La solicitud de conversión o de división de solicitudes no ocasionará el pago de la tasa por modificación de la solicitud".

De acuerdo con lo anterior, informamos que esta solicitud del caso madre, presenta las siguientes modificaciones:

1.- Adjuntamos nueva memoria descriptiva, cuyo alcance no amplía en absoluto al original, que obedece a que la solicitud internacional fue republicada.

2.- Se han limitado las reivindicaciones al alcance de la patente equivalente EP 1.606.283 B1 otorgada al mismo solicitante el día 8 de octubre de 2008, incluyendo sólo algunos compuestos

- Se presenta un nuevo pliego de 9 (nueve) reivindicaciones, con nuevas páginas 348 a 353, correspondientes a la solicitud de referencia, para que las mismas sean agregadas en reemplazo de las anteriores.

3.- Se presentan de nuevo las figuras, aclarando que:



TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE
TECHNOLOGY LICENSING

Technology
Licensing
Trademark
Patent
Health Permit
Design

Transfencia de
Tecnología
Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Diseños

- Se ha reemplazado la página de la fig. 30C, en esta nueva figura, la fórmula correspondiente de NR2R3 para el compuesto 11g-4 ha sido corregida según lo divulgado en el ejemplo 49 del documento original (Ejemplo 4 de la patente europea); los grupos isobutilo, representados para R1, en los compuestos 11g-1 a 11g-13 fueron corregidos, ya que originalmente presentaban un grupo metilo en exceso

4.- De acuerdo con las modificaciones antes planteadas se presenta un nuevo título el cual deberá ser

- **NUEVO TÍTULO: "DERIVADOS DE INDAZOLES y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LOS COMPRENDE"**

Por lo tanto, respetuosamente solicito se tengan en cuenta los presentes documentos, se acepten las modificaciones presentadas, a fin de que se tengan en cuenta para el examen de patentabilidad solicitado y ordene lo pertinente para que el expediente en mención, siga su curso normal

Del señor Jefe,


CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ
No.17.117.818 expedida en Bogotá,
T.P No. 17.402 del C.S.J.

1458
1446

**DERIVADOS DE INDAZOLES 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 los inhibidores, y con métodos para preparar estos inhibidores. 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

4
169
1997

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

1588
1498

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 LPS 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 activado 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. Este fue el descubrimiento clave que llevó al desarrollo de numerosos inhibidores de p38 MAPK y la elucidación de su rol en la señalización de citoquinas.

1861
1449

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 apoptosis 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 Quimica Médica, 38: 1-60 (2001).

Se ha mostrado que los monocitos sanguíneos periféricos (PMNC) expresan y segregan citoquinas proinflamatorias cuando se los estimula con lipopolisacárido (LPS) in vitro. Los inhibidores de p38 bloquean eficientemente este efecto cuando los PMNC 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

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: 681-692 (1998); artritis inducida por coadyuvantes de rata, Bannock,

1883
1451

A.M. et al, Arthritis Rheum., 43: 175-183 (2000); Radnor, A.M. et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1453-1461 (1996); y edema de pata inducido por carrageenina en el ratón, Nishiori, 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.

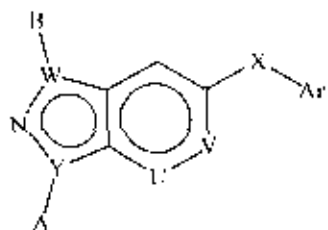
Los inhibidores de p38 son conocidos para los expertos en el arte. Las revisiones de los primeros inhibidores han ayudado a establecer las relaciones entre estructura y actividad importantes para la actividad mejorada tanto in vitro como in vivo. Ver, Saituro, R.G., et al, Química Médica Actual, 6: 807-823 (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 triaza-[4.3.0]-bicíclicos heteroaromáticos como inhibidores de p38 que son útiles para el tratamiento de la inflamación,

1884
1452

osteoartritis, artritis reumatoide, cáncer, enfermedades autoinmunes, y para el tratamiento de otras enfermedades mediadas por citoquinas.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención provee compuestos, métodos para producir estos compuestos, y composiciones farmacéuticas que los contienen que inhiben p38 alfa y los eventos mediados por p38 asociados tales como la inhibición de la producción de citoquinas. Tales compuestos, generalmente denominados anillos 2-oxo-[4,5,6]bicíclicos heteroaromáticos, tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades que se tratan mediante la inhibición de la vía de señalización de p38. En general, la invención se relaciona con inhibidores de p38 de la fórmula general I:



I

en donde Y es C, N;

W es C, N, S, o O, siempre que W sea N, S, o O cuando Y es C, y W es C o N cuando Y es N;

U es CH o N;

20
1885
1453

V es C-E o N;

X es O, S, SO, SO₂, NR², C=O, CHR², -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;

R² 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-NR¹R¹, Z_n-
NR²(C=O)R², Z_n-SO₂R², Z_n-SOR², Z_n-SR², Z_n-OR¹, Z_n-(C=O)R¹, 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

77
1454

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

R^1 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, $Z_n\text{-cicloalquilo}$, $Z_n\text{-heterocicloalquilo}$, o $Z_n\text{-Ar}^1$, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $Z_n\text{-cicloalquilo}$, $Z_n\text{-heterocicloalquilo}$, o $Z_n\text{-Ar}^1$ puede ser sustituido o no sustituido, o R^3 junto con R^1 y R^2 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 puede fusionar a un anillo aromático;

U es H, NH_2 , o meliño sustituido o no sustituido;

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

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

R^b 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,

1457
1455

heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquilidilo, alcoxí, heteroalcoxí, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquilidilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquilidilo, alcoxí, heteroalcoxí, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

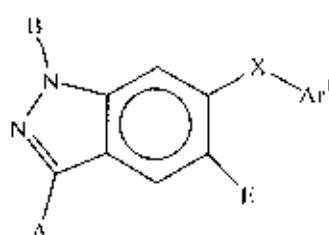
R^6 es una cadena lateral de aminoácido natural, Z_1 -NR⁶, Z_n -OR⁶, Z_n -SO₂R⁶, Z_n -SOR⁶, o Z_n -SR⁶; y

n es 0 o 1,

siempre que cuando B es H y A es CH-CH-R⁶ donde R⁶ es un alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, entonces X-Ar² es un sustituyente donde Ar² es un grupo diferente de arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, ND-alquilo, NR-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxí, o NH-dialquilamida cuando X es O, S, C=O, NH, C=CH₂, CO₂, NH, o N(C₁-C₈-alquilo).

La invención también se refiere a prodrogas farmacéuticamente aceptables, metabolitos activos farmacéuticamente aceptables, y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la Fórmula I. También se describen métodos de fabricación de los compuestos de la Fórmula I.

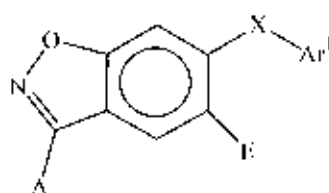
1264
1457



IV

en donde A, B, X, E y Ar^1 son lo definido anteriormente, siempre que cuando B es H y A es $CH=CH-R^b$ donde R^b es un alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, entonces X- 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=CH-, CO-, NH-, o N(C_1-C_8 -alquilo).

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

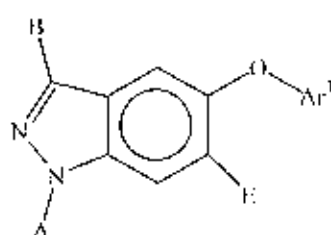


V

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:

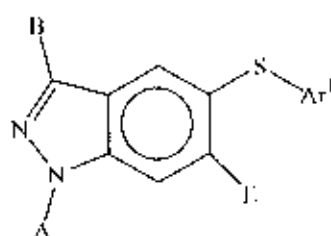
1840
1458



VI

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

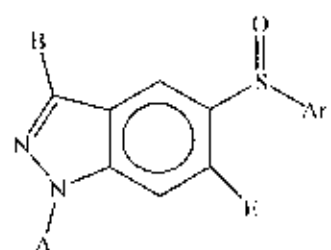
En otra realización, esta invención se relaciona con compuestos de la Fórmula general VII:



VII

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

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

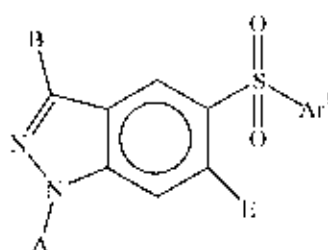


VIII

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

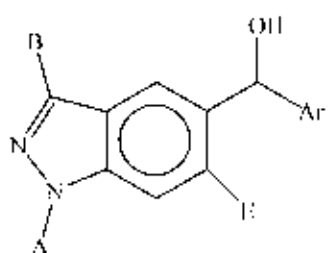
En otra realización, esta invención se relaciona con compuestos de la Fórmula general IX:

1871-76
1459

**IX**

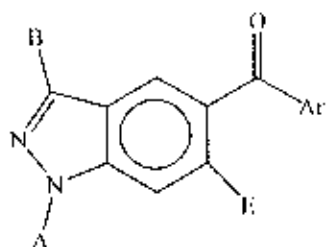
en donde A, B, E y Ar^I son lo definido anteriormente.

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

**X**

en donde A, B, E y Ar^I son lo definido anteriormente.

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

**XI**

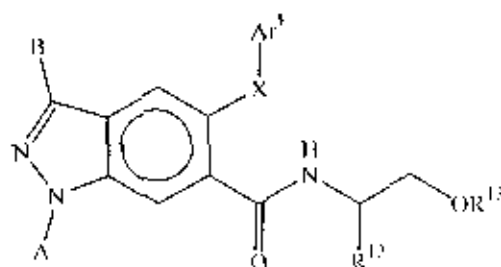
en donde A, B, E y Ar^I son lo definido anteriormente.

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

18
~~1873~~
 1461

en donde A, B, X, Ar¹, R² y R³ son lo definido anteriormente.

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

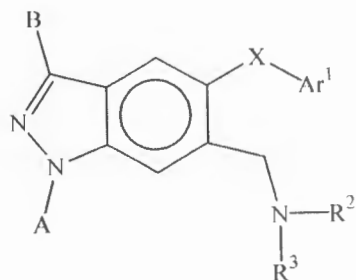


XV

en donde A, B, X, y Ar¹ son lo definido anteriormente, y R² y R¹³ son independientemente alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo puede ser sustituido o no sustituido.

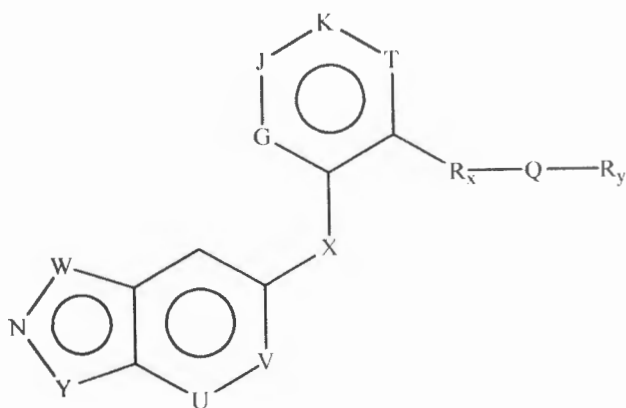
En otra realización, esta invención se relaciona con compuestos de la Fórmula general **XVI**:

79
1874
1462

**XVI**

en donde A, B, X, R², R³, y Ar¹ son lo definido anteriormente.

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

**XVII**

en donde Y es CR¹, O, S, o NR²;

W es CR³, N, NR⁴, S, o O, siempre que W sea NR⁴, S, o O

cuando Y es CR¹ y W es CR³ o N cuando Y es NR²;

R³ es H, NH₂, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

22
1463

R^1 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,

27
1876
1469

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, o en donde dicho heterociclo puede fusionarse en un anillo aromático;

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

n es 0 o 1;

U es CR^c o N;

V es CR^d o N;

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

X es O, S, SO, SO₂, KR^f, C=O, CH₂, CH₂Z_n-OH, o C-NOR^g;

R^h es H, metilo o metilo sustituido;

Rⁱ es H, PO₃R₂, SO₃H₂, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquénilo, 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,

22
1465

heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo y Z_n -Ar puede ser sustituido o no sustituido;

G, H, J, y T independientemente son N o CR², siempre que cuando cualquiera de dicho G, H, J, y T es N el número total de G, H, J, o T que es N no supere 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);

R₉ es -(CR⁹R¹⁰)_n-, -O(CR⁹R¹⁰)_n-, NH(CR⁹R¹⁰)_n-, o -S(CR⁹R¹⁰)_n- siempre que Q sea -CONR¹¹- cuando R⁹ es -O(CR⁹R¹⁰)_n-, -NH(CR⁹R¹⁰)_n-, o -S(CR⁹R¹⁰)_n-;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente H, o alquilo inferior, o R⁹ y R¹⁰ junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo de cicloalquilo que puede ser saturado o parcialmente insaturado;

n es 1-3;

R₉ es H, PO₂H, 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

1880
1468

dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -Ar¹, -COR¹³, o -SO₂R¹⁴, en donde dicho alquilo, alilo, alquenoilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenoilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, Z_n -Ar¹, -COR¹³, y -SO₂R¹⁴ puede ser sustituido o no sustituido; y R¹⁴ es alquilo, alilo, alquenoilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenoilo, 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, alquenoilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenoilo, 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, o IL-8 que comprenden compuestos de las Formulas I-XVII.

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

23
1878
1466

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 -Ar¹ 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, -SO₂NR¹⁴R¹², 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,

24
1879
1467

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 -Ar puede ser sustituido o no sustituido;

En donde cuando Ar² es insaturado con $-SO_2NR^1R^2$, R¹ y R² 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 $-CONR^{11}$, R¹¹ en combinación con R¹² 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

26
1881
1469

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

1882
11/4/76

los métodos de esta invención incluye enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, trastorno óseo destructivo, trastorno proliferativo, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, o enfermedad neurodegenerativa.

Los compuestos de esta invención son también útiles en métodos para prevenir la muerte e hiperplasia de células y en consecuencia pueden utilizarse para tratar o prevenir la reperfusión/isquemia apoplejía, ataques cardíacos, o hipoxia de un órgano. Los compuestos de esta invención también son útiles en métodos para prevenir la agregación de plaquetas inducida por trombina.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse ventajosamente combinados con otros agentes terapéuticos conocidos.

La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un agente que se selecciona de compuestos de las Fórmulas I-XVII o una prodroga farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

Las ventajas y características novedosas adicionales de esta

28
~~1845~~
1471

invención se expondrán en parte en la descripción siguiente, y en parte se harán evidentes para los expertos en el arte al examinar la siguiente memoria descriptiva o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se advertirán y obtendrán por medio de los instrumentos, combinaciones, composiciones y métodos señalados específicamente en las reivindicaciones anexas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Los dibujos adjuntos, que se incorporan aquí y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran realizaciones de la presente invención, y junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención. En las figuras,

La Figura 1 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos que tienen la estructura genérica Ia;

La Figura 2 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 14a;

La Figura 3 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 15a;

La Figura 4 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 16a;

~~1872~~
1972

La Figura 5 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 17a;

La Figura 6 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 18a;

La Figura 7 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que tienen la estructura genérica 7b;

La Figura 8 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 8b;

Las Figuras 9A-9B muestran un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 10c;

La Figura 10 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 14c;

La Figura 11 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 17c;

La Figura 12 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que tienen la estructura genérica 18c;

30
~~1473~~
1473

La Figura 13 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 26c;

Las Figuras 14A-14B muestran un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 14c;

La Figura 15 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 38c-i;

La Figura 16 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 39c;

La Figura 17 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 40c;

La Figura 18 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 4d;

La Figura 19 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos que tienen la estructura genérica 5d;

La Figura 20 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 8d;

37
~~1886~~
1474

La Figura 21 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 10d-1;

La Figura 22 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 11d-1;

La Figura 23 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 13d;

Las Figuras 24A-24B muestran un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 8c-1;

La Figura 25 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 9c;

La Figura 26 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 10e-1;

La Figura 27 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos que tienen la estructura genérica 11;

La Figura 28 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que tienen la estructura genérica 75;

28
1475

La Figura 29 muestra un esquema de reacción para la síntesis de un intermedio ácido de carboxamida utilizado en la síntesis del compuesto 7f-5 y 7f-6;

Las Figuras 30A-30B muestran un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que tienen la estructura genérica 1g;

La Figura 31 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que tienen la estructura genérica 4f;

La Figura 32 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que tienen la estructura genérica 5f;

La Figura 33 muestra un esquema de reacción alternativo para la síntesis de los compuestos que tienen la estructura genérica 5f;

La Figura 34 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que tienen la estructura genérica 2h;

La Figura 35 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que tienen la estructura genérica 1j;

La Figura 36 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que tienen la estructura genérica 1k;

33
~~1478~~
1476

La Figura 37 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que tienen la estructura genérica 6a;

La Figura 38 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 6n;

La Figura 39 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 13p;

La Figura 40 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 16p;

Las Figuras 41A-B muestran un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 9q-1 y 9q-2;

La Figura 42 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 6r-2;

Las Figuras 43A-B muestran el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 8s-2;

La Figura 44 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 7t-2;

1879
1477

La Figura 45 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 26t;

La Figura 46 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 28t;

La Figura 47 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 23t;

La Figura 48 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 4u;

La Figura 49 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 7v y 8b; y

La Figura 50 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 10v.

La Figura 51 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 17d.

La Figura 52 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 20d.

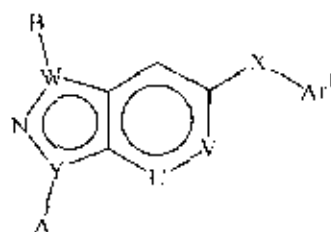
35
~~1890~~
 1478

La Figura 53 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 26d.

La Figura 54 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 47d.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la invención de las Fórmulas I-XVII son útiles para inhibir p38 alfa y eventos mediados por p38 asociados tales como la producción de citoquinas. Tales compuestos tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades que pueden tratarse mediante la inhibición de la vía de señalización de p38. En general, la invención se relaciona con los compuestos de la Fórmula general I:



I

en donde Y es C, N;

W es C, N, S, o O, siempre que W sea N, S, o O cuando Y es C, y W es C o N cuando Y es N;

U es CH o N;

1891
1479

Y es C- $\bar{E}$ o N;

X es O, S, SO, SO₂, NR², C=O, CHR², -C-NOR¹, -C-CH¹, 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;

R² 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-NR¹R², Z_n-
NR¹(C=O)R², Z_n-SO₂R², Z_n-SOR², Z_n-SR¹, Z_n-OR², Z_n-(C=O)R¹, 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

1892
1490

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

R^2 y R^1 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^1 junto con R^2 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, $Z_n\text{-NR}^2\text{R}^3$, $Z_n\text{-(C=O)R}^4$, $Z_n\text{-(C=O)R}^5$, $Z_n\text{-NR}^3\text{(C=O)R}^4$, $Z_n\text{-O(C=O)R}^5$, $Z_n\text{-OR}^2$, $Z_n\text{-SO}_2\text{R}^5$, $Z_n\text{-SOR}^5$, $Z_n\text{-SR}^5$, $Z_n\text{-NH(C=O)NR}^2\text{R}^3$ o R^5 ;

R^4 es un aminoácido natural o no natural sustituido o no sustituido, $\text{NH}(\text{CHR}^6)(\text{CH}_2)_m\text{OR}^5$ 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,

1893
1481

heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenoilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Arⁱ, en donde dicho alquilo, alilo, alquenoilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenoilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Arⁱ puede ser sustituido o no sustituido;

R^b es una cadena lateral de aminoácido natural, Z -NH-R^b, Z_n -OR^b, Z_n -SO₂R^b, Z_n -SOR^b, o Z_n -SR^b; y

n es 0 o 1,

siempre que cuando B es H y A es CH-CH-R^b donde R^b es un alquilo sustituido o no sustituido, alquenoilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, entonces X-Aⁱ es un sustituyente donde Arⁱ es un grupo diferente de arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, NH-arquilo, 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-C₆-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 por 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,

39
1824
1492

isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, y similares.

"Alquileno" significa un radical de hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno y similares.

El término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo 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 el radical de alquenilo puede ser optativamente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen aquí, o incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o alternativamente, orientaciones "E" y "Z".

El término "alqueniлено" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a doce carbonos que contiene al menos un enlace doble, en donde el radical de alqueniлено puede optativamente ser sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen aquí. Ejemplos de ellos incluyen, en forma no taxativa, etenileno, propenileno, y similares.

1895⁴⁰
1493

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 $RC=CHCH_2R$, en donde R es alquilo, alquienilo, 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

477
~~1896~~
1484

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

47
~~1896~~
1495

optativamente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen aquí. El término "cicloalquilo" también incluye estructuras de cicloalquilo bicíclicas y tricíclicas, en donde las estructuras bicíclicas y tricíclicas 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

42
1897
1406

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, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, homopiperazina, ftalimida, y derivados de ellos.

El término "heteroalquénilo" 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 heteroalquénilo puede ser optativamente sustituido en forma independiente con uno o más

23
1487

sustituyentes que se describen aquí, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z".

El término "heteroalquinilo" 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 incluyen, en forma no taxativa, etinilo, propinilo, 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 un radical de heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el medio o al final del radical). El radical de heteroalquinilo puede optativamente ser sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen aquí.

El término "heteroalilo" se refiere a radicales que tienen la fórmula $RC=CHCH_2R$, en donde R es alquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o cualquier sustituyente definido aquí, 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 heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el medio o al final del

24
~~1898~~
1488

radical)). El heteroarilo puede optativamente ser sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen aquí.

"arilo" significa un radical monocíclico de hidrocarburo o aromático monovalente de 6 a 10 átomos del anillo o un hidrocarburo aromático policíclico, optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen aquí. Mas específicamente, el término arilo incluye, en forma no taxativa, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y derivados de ellos.

"Heteroarilo" significa un radical aromático monovalente monocíclico monovalente de 5 a 10 átomos del anillo o un radical aromático policíclico, que contiene uno o más heteroátomos del anillo que se seleccionan de N, O, o S, los átomos del anillo restantes son C. El radical aromático es optativamente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen aquí. Ejemplos de ellos incluyen, en forma no taxativa, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazinilo, indolilo, tiotienilo, quinolilo, benzopiranilo, tiazolilo y derivados de ellos.

El término "halo" representa flúor, cloro, bromo o yodo.

45
~~1488~~
1489

"Grupos protectores de amino" se refiere a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger átomos de nitrógeno contra reacciones indeseables durante procedimientos sintéticos e incluyen, en forma no taxativa, bencilo, benzoloxycarbonilo (CBZ), terc-butoxicarbonilo (Boc), trifluoroacetilo y similares.

"Grupos protectores de alcohol" se refiere a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger grupos o sustituyentes de alcohol contra reacciones indeseables durante procedimientos sintéticos e incluyen, en forma no taxativa, (trimetilsilil)etoximetilo (SEM), terc-butilo, metoximetilo (MOM), y similares.

"Grupos protectores de azufre" se refiere a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger grupos o sustituyentes de azufre contra reacciones indeseables durante procedimientos sintéticos e incluyen, en forma no taxativa, (trimetilsilil)etoximetilo (SEM), terc-butilo, trietilo y similares.

"Grupos protectores de ácido" se refiere a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger grupos o sustituyentes de ácidos contra reacciones indeseables durante procedimientos sintéticos e incluyen, en forma no taxativa, bencilo,

(trimetilsilil)-etoximetilo (SEM), éteres de metiletilo y 46
1907
1496
terc-butilo, y similares.

En general, los diferentes grupos o grupos funcionales de los compuestos de las fórmulas I-XVII pueden optativamente sustituirse con uno o más sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados para los propósitos de esta invención incluyen, en forma no taxativa, halo, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n heterocicloalquilo, Z_n -OR, Z_n -NO₂, Z_n -CN, Z_n -CO₂R, Z_n -(C=O)R, Z_n -O(C=O)R, Z_n -O-alquilo, Z_n -OAr, Z_n -SH, Z_n -SR, Z_n -SOR, Z_n -SO₂R, Z_n -S-Ar, Z_n -SOAr, Z_n -SO₂Ar, arilo, heteroarilo, Z_n -Ar, Z_n -(C=O)NR¹R², Z_n -NR¹R², Z_n -NR(C=O)R, Z_n -CO₂NR¹R², PO₃H₂, SO₃H₂, grupos protectores de amina, grupos protectores de alcohol, grupos protectores de azúcar, o grupos protectores de ácido, donde:

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

n es cero o 1;

1982
1991

R^1 , R^2 , y R^3 son alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, o Z_n -heterocicloalquilo, y

Ar es arilo o heteroarilo, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, 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 destinada 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-XVI). 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

~~1493~~
1492

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 puede 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. Sandstead,

~~1901~~
1493

(Elsevier, 1985) y *Métodos en Enzimología*, Vol. 42, p. 339-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1986); ii) *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 (1981); 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) M. Kakey, 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, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, maleotolatos,

~~1487~~
1494

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, sulforatos, xilensulfonatos, ionilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-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 glucurónico 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

87
~~1988~~
1495

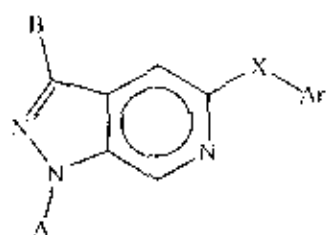
ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

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 restrictiva, 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:

1495⁵²
1496



II

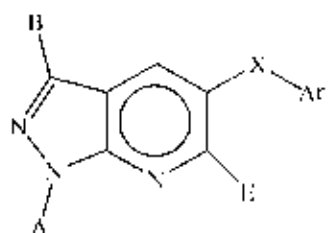
en donde A, B, X y Ar¹ son lo definido anteriormente.

Las Figuras 1-6 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos que tienen la Fórmula general II. En un proceso sintético general, compuestos pirazol de la Fórmula I se preparan de la siguiente manera. 2-Cloro-6-metil-5-nitropiridina se trata con un aril o heteroaril fenol o trifenol y una base tal como NaH en un solvente anhidro adecuado. Después de un periodo de tiempo apropiado, la mezcla de la reacción se divide entre un solvente orgánico y agua, y el compuesto intermedio 2-O-aril o 3-aril sustituido-4-metil-5-nitro piridina se aísla de la capa orgánica. El sustituyente NO₂ luego se reduce, por ejemplo, tratando con polvo de hierro en ácido acético calentando durante un periodo de tiempo, seguido por el tratamiento con una base adecuada tal como NaOH. El intermedio anilina resultante se aísla mediante la extracción de la mezcla de la reacción con un solvente orgánico. El compuesto anilina luego se combina con tetrafluorborato de amonio, seguido por el agregado de una base tal como KOAc y un catalizador de transferencia de fase.

53
~~1988~~
 1497

(por ejemplo, 18-corona-6) para formar el compuesto pirazol bicíclico de la Fórmula II, en donde A es hidrógeno. Para preparar los compuestos pirazol 1-N-sustituido de la fórmula II donde A es diferente de hidrógeno, el compuesto pirazol reacciona con una base adecuada y un compuesto de la fórmula RX, en donde X es halógeno y R es alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, alilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, bencilo o CH₂-heterocarilo definido anteriormente.

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



III

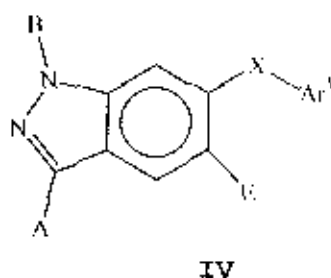
en donde A, B, X, E y Ar¹ son lo definido anteriormente.

Las Figuras 7-8 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos que tienen la Fórmula general III. En un proceso sintético general, los compuestos de la Fórmula general III se preparan de la siguiente manera. Un aril trifenol o aril fenol se agrega a una base fuerte en un solvente anhidro, y luego reacciona con un compuesto intermedio 5-cloro-3-metil-2-nitropiridina para proveer 6-S-aril- o 6-O-acil-sustituido 2-

34
1909
1498

metil-3-nitropiridina. El sustituyente NO_2 se reduce, por ejemplo, tratando con polvo de hierro en ácido acético calentando durante un período de tiempo, seguido por el tratamiento con una base adecuada tal como NaOH . El intermedio anilina resultante se aísla mediante la extracción de la mezcla de la reacción con un solvente orgánico. El compuesto intermedio anilina luego se trata con tetrafluorborato de amonio seguido por el agregado de una base tal como KOH y un catalizador de transferencia de fase (por ejemplo, 18-corona-6) para formar el compuesto azaindol bicyclico de la Fórmula III, en donde A es hidrógeno. Para preparar los compuestos azaindol 1-N-sustituído de la Fórmula III donde A es diferente de hidrógeno, el compuesto azaindol reacciona con una base adecuada y un compuesto de la fórmula RX , donde X es halógeno y R es alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, bencilo, o CH_2 -heteroarilo definido anteriormente.

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



25
1470
1499

en donde A, B, X, E y Ar² son lo definido anteriormente, siempre que B sea H y A es CH-CH-R² en donde R² es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, entonces X-Ar¹ es un sustituyente donde Ar¹ 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-C₃-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-Cl). El tratamiento del compuesto 6-nitroindol protegido con ácido trans-4-fenilvinilborónico y un catalizador adecuado tal como Pd(PPh₃)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 nitrato de sodio seguido por el agregado de yoduro de sodio y yodo provee el derivado 1-N-protégido-3-fenilvinil-6-yodoindazol. El tratamiento de

1944
1500

este derivado con agente(s) oxidante tal como tetróxido de osmio y peryodato de sodio provee el derivado 1-N-protegido 6-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 barónico, 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-butóxido 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

1972
1501

la Fórmula IV.

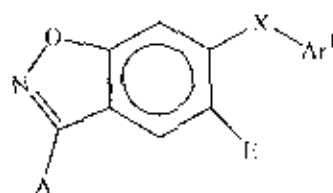
En un proceso sintético alternativo, los compuestos 5-CAr y 5-SAr-sustituido de la Fórmula IV se preparan de la siguiente manera. La esterificación del ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico, seguida por el tratamiento del éster resultante con una mezcla de ArOH o Ras y una base fuerte provee metil éster del 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-CAr 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

38
1473
1502

de síntesis de amidas estándar conocida para los expertos en el arte.

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



V

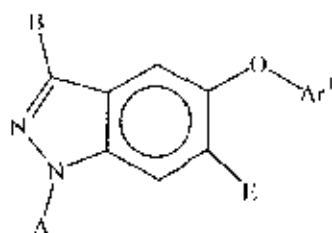
en donde A, X, E y Ar¹ son lo definido anteriormente.

Las Figuras 24-26 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos que tienen la Fórmula general V. En un proceso sintético general, los compuestos de la Fórmula V se preparan de la siguiente manera. Ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico se esterifica y el grupo 2-hidroxi se protege con un grupo protector de alcohol adecuado. La sustitución del grupo fluoro con un grupo O-Ar o S-Ar se efectúa mediante el tratamiento con una base y ArOH o RAs, donde Ar es arilo o heteroarilo definidos anteriormente. La remoción del grupo protector de alcohol y la saponificación del éster, seguida por el tratamiento con carbonyldimidazol para efectuar la ciclación da un compuesto 6-OAr- o 6-SAr-3-hidroxibenzisoxazol. El compuesto 3-hidroxibenzisoxazol se convierte en el derivado 3-clorobenzisoxazol mediante el

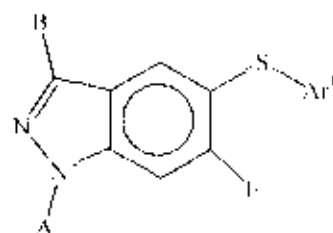
54
~~144~~
 1503

tratamiento con POCl_3 y una base. El producto puede entonces utilizarse para preparar compuestos bencisoxazol 3-O-Ar¹ y 6-NH-Ar¹-sustituídos de la invención. Por ejemplo un compuesto 6-sustituído-3-clorobencisoxazol puede agregarse a una mezcla de ArOH y una base fuerte (por ejemplo NaOH) para proveer un derivado 6-sustituído-3-O-Ar-bencisoxazol. En un proceso sintético alternativo, un compuesto 6-sustituído-3-clorobencisoxazol puede agregarse a una mezcla de ArNH_2 y una base fuerte para proveer un derivado 6-sustituído-3-NHAr-bencisoxazol.

En otra realización, esta invención se relaciona con compuestos de las Fórmulas generales VI y VII:



VI



VII

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

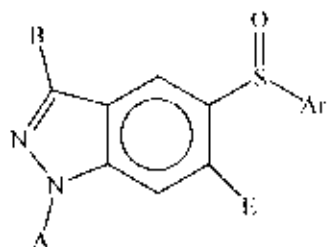
Las Figuras 14-15 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos que tienen la Fórmula general VI, y las Figuras 18, 19 y 23 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos que tienen la Fórmula general VII. En

un proceso sintético general, los compuestos de las fórmulas VI y VII se preparan de la siguiente manera. El 5-yodo-1H-indazol se prepara tratando 5-amino-1H-indazol con una solución de NaNO_2 en agua, seguido por el agregado de K_2CO_3 . 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 A el 5-yodoindazol protegido se trata con una base, polvo de cobre y un arilo fenol o aril tiofenol para proveer un indazol 5-0-arilo sustituido (Fórmula VI) o un indazol 5-8-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 R¹ o Ar¹CH₂X, donde R es un alquilo o alilo y Ar¹ es un grupo arilo o heteroarilo definido anteriormente, Y es un halógeno u otro grupo saliente adecuado. El 5-yodoindazol 1-R sustituido luego se trata con una base, polvo de cobre y un aril tiofenol o aril fenol para proveer un compuesto indazol 5-0-arilo sustituido (Fórmula VII) de esta invención.

1504
194
88

12/6
1503

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

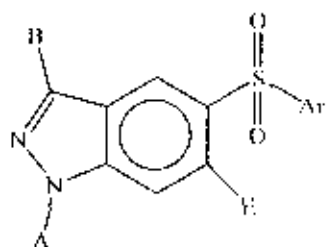


VIII

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

La Figura 22 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico que tiene la Fórmula general VIII. En un proceso sintético general, compuestos de la Fórmula VIII se preparan oxidando un compuesto de la Fórmula VII con un agente oxidante que oxida el sulfuro de arilo al derivado aril sulfónico correspondiente.

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



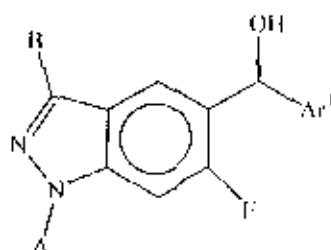
IX

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

62
1917
1806

La Figura 21 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico que tiene la Fórmula general IX. En un proceso sintético general, compuestos de la Fórmula IX se preparan oxidando un compuesto de la Fórmula VII con un agente oxidante que oxida el sulfuro de arilo al derivado aril sulfónico correspondiente.

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



X

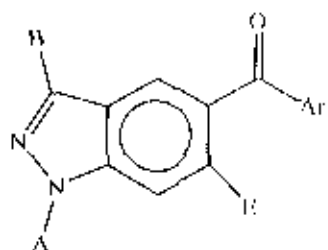
en donde A, B, E y Ar¹ son lo definido anteriormente.

La Figura 31 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico que tiene la Fórmula general X. En un proceso sintético general, los compuestos de la Fórmula X 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 periodo 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.

1918
15000

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 5-bromoindazol 1-N-sustituído, en donde R es "A" definido anteriormente para la Fórmula 7 definida anteriormente con excepción de hidrógeno. El tratamiento del derivado 1-N-sustituído con ArⁱCHO en la presencia de una base fuerte tal como butil litio, donde Arⁱ es lo definido anteriormente, provee un compuesto alcohol de la Fórmula X.

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



XI

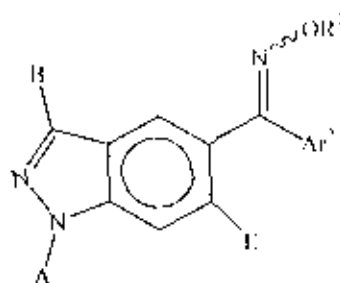
en donde A, B, E y Arⁱ son lo definido anteriormente.

La Figura 32 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico que tiene la Fórmula general XI. En un proceso sintético general, los compuestos de la Fórmula XI 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 periodo de tiempo, se agrega nitrito de sodio a

64
1919
1509

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-sustituído, donde R es "A" definido anteriormente para la Fórmula XI definida anteriormente con la excepción de hidrógeno. El tratamiento del intermedio 1-N-sustituído con Ar^1CHO en la presencia de una base fuerte tal como butil litio, donde Ar^1 es lo definido anteriormente, seguido por el tratamiento con un agente oxidante adecuado provee el compuesto 1-N-sustituído de la Fórmula XI. Un método alternativo del método de síntesis de la Fórmula XI se muestra en la Figura 33.

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



XII

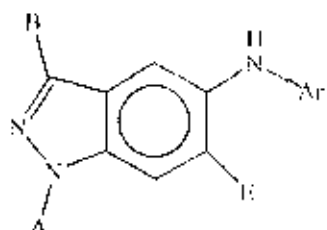
en donde A, B, E, R^1 y Ar^1 son lo definido anteriormente.

La Figura 27 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico que tiene la fórmula XII. En un proceso sintético

65
1970
1509

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-O-OR 1-N-sustituido. El agregado de NH_2OR^2 a este derivado en piridina, donde R^2 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:



1924
1510

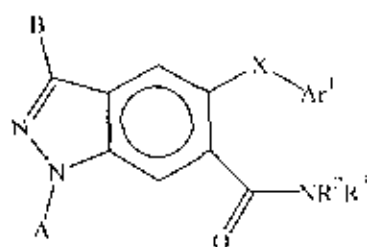
XIII

en donde A, B, E y Arⁱ 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-Bromo-2-metil anilina se agrega a una mezcla de tetrafluorborato de amonio y ácido acético. Después de un período de tiempo, se agrega nitrato 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-sustituído, en donde R es "A" definido anteriormente para la Fórmula XIII definida anteriormente con la excepción de hidrógeno. El tratamiento del intermedio 1-N-sustituído con una base fuerte tal como *tert*-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:

1972
15/1



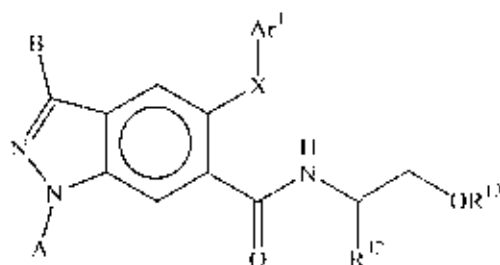
XIV

en donde A, B, X, Ar¹, R² y R³ son lo definido anteriormente.

Las Figuras 30A-30C muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico que tiene la Fórmula general XIV. En el proceso sintético general, los compuestos de la Fórmula XIV se preparan de la siguiente manera. 1-Fluoro-3-metil-indazolo sufre una reacción de agregado para formar el ácido 2-fluoro-6-metilbenzoico, seguida por la nitración para proveer ácido 2-fluoro-4-metil-5-nitrobenzoico. El grupo ácido es esterificado, y luego el grupo fluoro es reemplazado por ArO al tratar con ArOH y una base fuerte. La reducción del grupo nitro seguida por la diazotación y ciclación provee el derivado 5-OAr-6-CO₂Me indazol, que luego se trata con R²R³ en la presencia de una base para proveer el derivado 1-A sustituido. La hidrólisis del grupo éster seguida por la amidación provee el derivado 6-amida indazol que tiene la Fórmula XIV.

48
(973)
1512

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



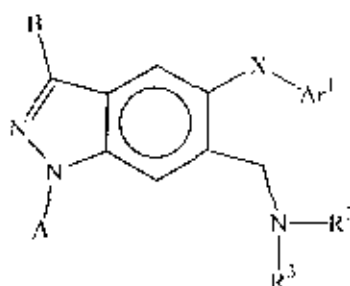
XV

en donde A, B, X, y Ar¹ son lo definido anteriormente, y R¹ y R¹² son independientemente alquilo, alilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho alquilo, alilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo puede ser sustituido o no sustituido.

La Figura 34 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico que tiene la Fórmula general XV. En un proceso sintético general, los compuestos de la Fórmula XV se preparan de la siguiente manera. Un derivado 5-OAr-6-CO-Me indazol se prepara como se describió con respecto a la síntesis de la Fórmula XIV, y luego se trata con RBr en la presencia de una base para proveer el derivado 1-N sustituido. La hidrólisis del grupo éster seguida por el tratamiento con carbonildiimidazol y un aminoácido provee el derivado indazol 6-sustituido que tiene la Fórmula XV.

1513

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



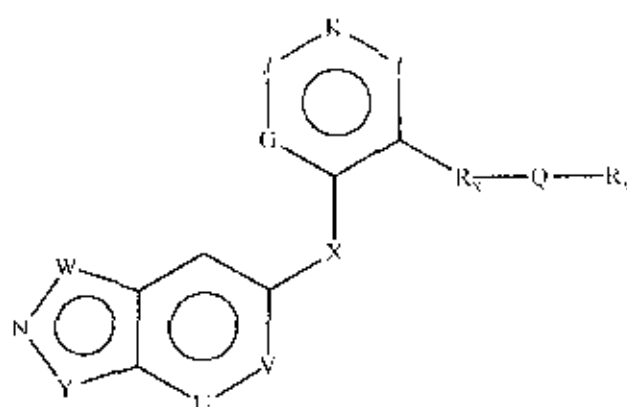
XVI

en donde A, B, X, R², R³, y Ar¹ son lo definido anteriormente.

En un proceso sintético general, los compuestos de la Fórmula XVI se preparan de la siguiente manera. Un derivado benzimidazolico CO₂Me se prepara como se describió anteriormente con respecto a la síntesis de la Fórmula XVI, y luego se reduce, por ejemplo, tratando con BH₃ en THF. La purificación provee un compuesto de la Fórmula XVI.

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

70
1514



XVII

en donde Y es CR^1 , O, S, o NR^2 ;

W es CR^3 , N, NR^4 , S o O, siempre que W sea NR^4 , S, o O cuando Y es CR^1 y W sea CR^3 o N cuando Y es NR^2 ;

R^2 es H, NH_2 , F, Cl, metilo o metilo sustituido;

R^1 es H, o metilo o metilo sustituido;

R^1 y R^2 son independientemente H, OH, un grupo protegido de amina, $Z_n-NR^aR^b$, $Z_n-NR^a(C=O)R^b$, $Z_n-SC_2R^c$, Z_n-SCR^c , Z_n-ER^c , Z_n-OR^d , $Z_n-(C=O)R^d$, $Z_n-(C=O)OR^d$, $Z_n-O-(C=O)R^d$, 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, 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;

Ar¹ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede

7278
1515

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, alcóxi, heteroalcóxi, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, y Z_n -Ar^a, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcóxi, heteroalcóxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, y Z_n -Ar^a 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 alqueniлено o alquinileno cada uno tiene de 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alqueniлено, o alquinileno puede ser sustituido o no sustituido;

x es 0 o 1;

U es CR^o o N;

V es CR^o o N;

72
1977
1516

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

X es O, S, SO, SO₂, NR¹, C=O, CH₂, CH-Z_n-OH, o C=NR¹;

R¹ es H, metilo, o metilo sustituido;

R¹ es H, PO₃H₂, SO₃H₂, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, 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, heteroalqueno, 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, OR³, SR³, alquilo inferior (de C₁-C₄), CN, o NR⁶R³;

R³ y R⁴ son independientemente H, CF₃, alquilo inferior (de C₁-C₄) o heteroalquilo inferior (de C₁-C₄);

Q es -NR⁵CONH-, -NHCO-, -NR⁵SO₂NH-, -NHSO₂-, -CONH-;

R⁵ es H o alquilo inferior (de C₁-C₄);

R⁶ es H o alquilo inferior (de C₁-C₄);

R_n es -(CR⁷R¹⁰)_m-, -O(CR⁷R¹⁰)_m-, NH(CR⁷R¹⁰)_n-, o -S(CR⁷R¹⁰)_m- siempre que Q sea CONR¹- cuando R⁷ es -O(CR⁷R¹⁰)_m-

73
1974
15/7

, $-\text{NH}(\text{CR}^6\text{R}^{10})_m-$, o $-\text{S}(\text{CR}^8\text{R}^{12})_n-$;

R^6 y R^{10} son independientemente H , o alquilo inferior, o R^7 y R^{12} (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_9 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, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado parcialmente insaturado, Z_n -

74
1979
1518

heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalqui o 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 $-\text{SO}_2\text{R}^2$, R^2 , 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, CO_2R^2 , $-\text{SO}_2\text{R}^2$, $Z_n\text{-heterocicloalquilo}$ en donde dicho heterocicloalquilo es

1970-75
1519

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 R^1 puede ser sustituido o no sustituido;

en donde cuando Q es $-\text{CONR}^{11}$, R_2 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, $Z_n\text{-Ar}^1$, $-\text{COR}^{12}$, o $-\text{SOR}^{12}$, en donde alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $Z_n\text{-cicloalquilo}$, $Z_n\text{-heterocicloalquilo}$, $Z_n\text{-Ar}^1$, $-\text{COR}^{12}$, y $-\text{SOR}^{12}$ puede ser sustituido o no sustituido; y

R^{11} 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,

78
(47)
1820

alcoxi, heteroalcoxi, Z_1 -cicloalquilo, Z_1 -heterocicloalquilo y Z_1 -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 proteínas 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 proteínas cinasas, tales como aquella p38 alta 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 uno de sus metabolito activo o prodroga de ellos, es una cantidad suficiente para modular, regular o inhibir la actividad de una o más proteínas cinasas de manera tal que una condición o 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 que

77
1021
1021

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. En asociación 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.

78
~~1522~~
1522

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para el uso oral (por ejemplo como tabletas, ángeles, 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 inercios tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio y carbonato de calcio, agentes de granulación y aglutinantes tales como almidón de maíz o ácido alginico, agentes lubricantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes;

~~79~~
1929
1523

tales como etil o propil p-hidroxibenzoato, y antioxidantes tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de tabletas pueden ser sin recubrimiento o recubiertas para retardar la 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 alquileno con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxitileno), o

1935
1524

productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecactilenoxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxialcano sorbitol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxialcano sorbitol. 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.

27
~~1938~~
1525

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 olivos o aceite de araquis, 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 guaraná, fosfatidos naturales tales como semilla de soja, lecitina, un éster o éster parcial derivado de ácidos grasos y un alcohol de hexitol (por ejemplo monooléato de sorbitol) y derivados de la condensación de dichos ésteres parciales con oxígeno de metileno tales como monooléato de polioxi-etileno sorbitol. Las emulsiones pueden contener edulcorantes, agentes saborizantes y conservantes.

88
1432
1526

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

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en la forma de una suspensión acuosa o aceitosa inyectable estable, que puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos utilizando uno o más de los agentes dispersantes o estabilizantes apropiados y agentes de suspensión, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable estable también puede ser una solución o suspensión inyectable estable 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 sólido 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 aceitosa, pueden

23
(938)
1927

generalmente obtenerse formulando un ingrediente activo con un vehículo o diluyente tópicamente aceptable, convencionalmente 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, 10 μ m o mucho menos, el polvo propiamente dicho comprendiendo el ingrediente activo solo o diluido con uno o mas portadores fisiológicamente aceptables tales como lactosa. El polvo para insuflación luego se retiene convenientemente en una capsula 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 cromolínico 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 propulsores 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.

22
1971
1578

Para más información sobre formulaciones, ver el Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Química Médica Abarcativa (Corwin Hancock, 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 99% 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 5 de Química Médica Abarcativa (Corwin Hancock, 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

25
(a) 10
1529

de administración, de acuerdo con principios conocidos en la medicina.

En un aspecto de esta invención, los compuestos de esta invención o sales farmacéuticas o prodrogas de ellos, pueden formularse en composiciones farmacéuticas para la administración a animales o humanos para tratar o prevenir una condición mediada por p38. El término "condición mediada por p38" como se utiliza aquí significa cualquier enfermedad u otra condición perjudicial en la cual se sabe que p38 juega un papel. Estas incluyen condiciones que se sabe son causadas por la sobreproducción de IL-1, TNF, IL-6, o IL-8. Tales condiciones incluyen, en forma no taxativa, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedad viral y enfermedades neurodegenerativas.

Las enfermedades inflamatorias que pueden tratarse o prevenirse incluyen, en forma no taxativa, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, alergias y síndrome de fatiga respiratoria aguda.

Las enfermedades autoinmunes que pueden tratarse o prevenirse incluyen, en forma no taxativa, glomerulonefritis, artritis

26
1541
1530

reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, osteoporosis, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes mellitus insulino dependiente (Tipo 1), anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis autoinmune crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, soriasis, o enfermedad de implante vs. huésped.

Los trastornos óseos destructivos que pueden tratarse o prevenirse incluyen, en forma no taxativa, osteoporosis, osteoartritis, y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple.

Las enfermedades proliferativas que pueden tratarse o prevenirse incluyen, en forma no taxativa, leucemia mieloide aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, y mieloma múltiple.

Las enfermedades infecciosas que pueden tratarse o prevenirse incluyen, en forma no taxativa, sepsis, choque séptico, y Shigelosis.

Las enfermedades virales que pueden tratarse o prevenirse incluyen, en forma no taxativa, infección por hepatitis A aguda

27
19/12
1531

(que incluye hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por HIV y retinitis por CMV.

Las condiciones o enfermedades degenerativas que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de esta invención incluyen, en forma no taxativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, laquemia cerebral y otras enfermedades neurodegenerativas.

Las "condiciones mediadas por p38" también incluyen isquemia/reperfusión en apoplejía, ataques cardíacos, isquemia miocárdica, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca y agregación de plaquetas inducida por Trombina.

Además, los inhibidores de p38 de esta invención también son capaces de inhibir la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como prostaglandina endoperoxidasa/ciclooxigenasa-2 (PGGS-2), también denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2). En consecuencia, otras "condiciones mediadas por p38" son edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuroinflamatorio, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor dental y dolor por artritis.

28
1993
1532

Las condiciones y enfermedades que pueden tratarse prevenirse con los inhibidores de p38 de esta invención también pueden ser agrupadas convenientemente por la citocina (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, hipocholesterolemia, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artrosis, espondiliasis, 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 muerte blanca, síndrome de fatiga respiratoria adulta, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, lesión por reperfusión, reacción de implante contra el anfitrión, rechazos de aloinjertos, fiebre y dolor musculares a una infección, caquexia secundaria a una infección, GHA, AKA y

1944
1533

cáncer, formación queloide, formación de tejido de cicatriz, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa o proctitis. 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 exhaustiva, 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, sarna, lesión por reperfusión cardíaca y renal, síndrome de fatiga respiratoria aguda, trombofilia y glomerulonefritis.

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

1941
1534

pirexia, 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 benefician 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, naproxeno, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, sulindac, tometina 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 el efecto terapéutico, y por lo tanto se reduce la posibilidad de efectos colaterales adversos de la NSAID tales como ulcera gastrointestinal. Por lo tanto de acuerdo con una 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 posea

1948
1035

romperse in vivo de él, en conjunto con o separado de un agente antiinflamatorio no esteroide (inhibidor de la ciclooxigenasa y un diluyente o portador farmacológicamente aceptable.

Los compuestos de la Fórmula I-XVII también pueden utilizarse en el tratamiento de condiciones tales como artritis reumatoidea en combinación con agentes antiartríticos tales como oro, metotrexato, esteroides y penicilamina, y en condiciones tales como osteoartritis en combinación con esteroides.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en enfermedades degenerantes, por ejemplo osteoartritis, con agentes condroprotectores, anti-degradantes y/o reparadores, tales como Hiacerhein, formulaciones de ácido hialurónico tales como Hyalan, Rumalon, Artepain y sales de glucosamina tales como Antril.

Los compuestos de la Fórmula I-XVII pueden también utilizarse en el tratamiento de asma en combinación con agentes anti-asmáticos tales como broncodilatadoras y antagonistas de leucotrieno.

92
1945
1536

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 compuestos 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 líneas 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 para evaluar inhibidor de los compuestos de esta invención para reducir las cantidades de TNF- α , IL-1, IL-6, o IL-8 producidas.

98
1998
153x

células sanguíneas enteras o en fracciones de ellas o células tratadas con el inhibidor comparadas con células tratadas con controles negativos. El nivel de estas citocinas se puede determinar a través del uso de ELISA comercialmente disponible o como se describe en la sección Ejemplos Biológicos en la continuación.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Las actividades biológicas de los compuestos de la invención se demostraron mediante los siguientes ensayos *in vitro*.

Ensayo Bioquímico de p38

La actividad de p38 se ensayó a temperatura ambiente en una reacción de 100 μ l que contiene 5 nM de enzima p38 α anticorpo y 1 μ M ATF-2 (proteína de fusión de Factor 2 de Transcripción de Activación) como el sustrato en 25 mM HEPES (pH 7.4), 100 μ M Vanadato, 1 mM DTT, 10 mM MgCl₂ y 10 μ M [γ -³²P]ATP (30,000 pCi P³²/reacción). La reacción se terminó después de 30-60 minutos agregando 25% TCA, se dejó en reposo durante 5 minutos y luego se transfirió directamente a una placa de filtro de membrana CF-8. El filtro se lavó dos veces durante 30 segundos con 5% ácido fosfórico utilizando un Cosechador Automatizado Tricore

94
15300

Kach III. Después de lavar, se continuó el vaciado durante 30 segundos para secar el filtro. Se agregaron 5 µl de contanteante por receptáculo a la placa de filtro y luego se leyó en un Contador de Contenteo Líquido (Packard TopCount HTS).

Ensayo de PBMC

Se evaluó la capacidad de los compuestos de esta invención a 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 se usaron para diluir los 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 (18-25°C) en un rotor horizontal durante un minuto de 5 minutos a

1985
1539

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 en suero MEM, 20% de suero bovino fetal desactivado térmicamente ("FBS"), 20 mM HEPES, 2 mM L-glutamina, y 100 U/ml 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 óxido de compuesto y las células se incubaron incubador a 37°C/5% CO₂ durante 1 hora. Luego se agregó 20 μ l de LPS (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 transfirió 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.

1987
1540

Los niveles de TNF- α se determinaron de la siguiente manera. Se prepararon placas recubiertas con anticuerpos de TNF- α agregando 150 μ l de 2 μ g/ml de IgG monoclonal de origen purificada anti-TNF- α en tampón de Carbonato-Bicarbonato (Paquete de Tampón de Carbonato-Bicarbonato PBS) a los receptáculos de una placa Immulon de 96 receptáculos (Placa de Base Plana de ELISA Immulon 4; Dynex, catálogo número 01-0110-3805) 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 mM 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 series 1:1 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, 0,05% 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 de crecimiento en ensayo a todos los receptáculos. La placa se incubó a

92
1541

temperatura ambiente durante una hora con agitación (300 rpm). La placa se lavó cinco veces con 300 µl de "tampón de lavado". Se agregaron 100 µl de 0,2 µg/ml de anti-TKR-α humana de cabra biotinilado en "diluyente de anticuerpo" (20 mM HEPES, pH 7,4, 150 mM NaCl, 2 mM MgCl₂, 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 µl de "tampón de lavado" por receptáculo. Se agregaron 100 µl de 0,02 µg/ml de estreptavidina biotinilada 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 µl de tampón de lavado por receptáculo. Se agregaron 200 µl de 1 mg/ml pNPP (fosfato de p-nitrofenilo) en tampón de dietanolamina con 0,5 mM MgCl₂ 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 tipo 10 alcanzó una OD entre 2,0 y 3,0, se agregaron 50 µl 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.

98
 1542

Los siguientes reactivos se utilizaron en los ensayos descritos anteriormente. Solución Salina con Tampón de Fosfato de Duibecco sin Calcio o Magnesio (Catálogo de Gibco N° 14190); medio esencial mínimo Eagle (MEM; Catálogo Gibco N° 11090); penicilina-estreptomina (Catálogo Gibco N° 10000); L-glutamina, 200 mM (Catálogo Gibco N° 25030); HEPES, 0.1 M (Catálogo Gibco N° 15630); suero bovino fetal ("FBS"; Catálogo HyClone N° SH30070.03); lipopolisacáridos de Escherichia coli K-235 ("LPS"; Catálogo Sigma N° 12018); IgG Monoclonal de Ratón Purificada, anti-TNF- α (Catálogo de R&D Systems N° MAF210); Paquete de Tampón Carbonato Bicarbonato (COB) (Catálogo de Pierce N° 28392); HBES (pH 7.4; Catálogo de Sigma N° H3575); NaCl (Catálogo de Sigma N° 27000); albúmina de suero bovino ("BSA"; Catálogo de Jackson ImmunoResearch N° 001-090-162); monolaurato de polioxetileno (PL) (Catálogo de Sigma N° P2287); cloruro de magnesio, hexahidratado (Catálogo de Sigma N° M2670); TNF- α humano recombinante (Catálogo de R&D Systems N° 210BA11); IgG de cabra purificada con afinidad a TNF- α biotinilada (Catálogo de R&D Systems N° BAF210); estreptavidina biotinilada (Catálogo de Jackson ImmunoResearch N° 016-070-054); Paquete de Sustrato de dietanolamina (Catálogo de Pierce N° 28392); fosfato de p-nitrofenilo (Catálogo de Sigma N° 47163).

La Tabla 3 muestra los resultados de la inhibición de p22 y la inhibición de la secreción de TNF- α inducida por LPS cuando

1989
1543

células mononucleares sanguíneas peritéricas humanas ("PBMC").

Un compuesto "activo" se define como un compuesto que tiene una IC₅₀ inferior a 500 nM.

TABLA 3

Compuesto	IC ₅₀ de Inhibición de p38 (nM)	IC ₅₀ de PBMC (nM)
71-1	Activo	Activo
71-2	Activo	Activo
71-3	Activo	Activo
71-4	Activo	No ensayado
71-7	Activo	No ensayado
71-9	Activo	No ensayado
71-12	Activo	No ensayado
71-13	Activo	No ensayado
71-14	Activo	No ensayado
71-15	Activo	No ensayado
71-17	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

46-7	Activo	No ensayado
46-8	Activo	No ensayado
46-9	Activo	Inactivo
47-10	Activo	No ensayado
51-1	Activo	Activo
51-2	Activo	Activo
51-7	Activo	Activo
51-8	Activo	No ensayado
51-9	Activo	Activo
51-10	Activo	Activo
51-11	Activo	No ensayado
51-12	Activo	No ensayado
26-1	Activo	Activo
26-2	Activo	Activo
26-3	Activo	Activo
13-4	Activo	No ensayado
26-2	Activo	Activo
284	Activo	-
39-2	Activo	-
71-1	Activo	-
60	Activo	-
160	Activo	-

1544
(35)
700

707
1918
1545

Ensayo con ratones

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

Se indujo TNF- α en ratones machos DBA-2J (concedidos por 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 por 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 eptendurí para el posterior análisis de TNF- α . El análisis de TNF- α se realizó utilizando un kit ELISA (Quantikine, Rn) y se realizó según las instrucciones que acompañaban al kit.

El compuesto AR-00112190 se preparó con 10% DMSO en 90% de hidroxia- β -ciclodextrina al 20% (HPCD). El compuesto AR-00112190 es un derivado del compuesto 14g (ver la figura 1) 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 muy bajas. El compuesto se disolvió agregando DMSO, pero luego volvió a solución al agregar HPCD al 20%. En consecuencia, los compuestos se dosificaron como suspensiones. Los grupos de

703
~~1988~~
 1847

TABLA 4

Grupo	Tratamiento	Animal	Nivel de TNF pg/ml	Medio	DE	% Inhibición
I	LPS + Vehículo	1	3230	3825	390	0
		2	3545			
		3	3212			
		4	5604			
		5	4978			
		6	2947			
		7	3196			
II	LPS + AR- 00112190 10 mg/kg	1	3373	2706	206	29
		2	2047			
		3	2782			
		4	2080			
		5	2345			
		6	3296			
		7	2967			
III	LPS + AR- 00112190 30 mg/kg	1	2815	2126	282	41
		2	1826			
		3				
		4	1464			
		5	3135			
		6	1393			

704
 1548

		7	2024			
		1	2074			
		2	1783			
		3	1832			
IV	LPS + AR-	4	2333	2214	274	4
	00112190	5	3257			
	100 mg/kg	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 intermedios 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 se reaccionan, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en el arte.

705
~~1960~~
1849

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 elsewhere 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 expresan en grados Celsius. Los reactivos se compraron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se utilizaron sin nueva purificación a menos que se indique lo contrario. Tetrahidrofuran (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 en un baño de secador (a menos que se diga lo contrario) en matraces anhidros, y los matraces de la reacción típicamente están 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.

106
~~1961~~
1530

La cromatografía sobre columna se realizó sobre la columna Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o sobre un cartucho Sephadex de sílice (Waters).

Los espectros de $^1\text{H-NMR}$ se registraron en un instrumento de Bruker que funciona a 300 MHz o en un instrumento de Bruker que funciona a 400 MHz. Los espectros de $^1\text{H-NMR}$ se dan como soluciones de CDCl_3 (informados en ppm), con el clorotorno como el estándar de referencia (7,26 ppm). Se utilizaron otros solventes de NMR según sea necesario. Cuando se informaron multiplicidades de picos, se utilizaron las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ensanchado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se informan en Hertz (Hz).

Ejemplo 1

Preparación de 5-(4-fluorofenilsulfani 1)-1-(4-metoxibencilo)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (7a)

La Figura 1 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 7a que tienen la Fórmula general (I). En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7a, donde R es 4-metoxibencilo y X es azufre.

787
1987
1585

Paso A: 1,285 g de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (compuesto 1a) y 1,023 g de 4-fluorobencenosiol se disolvieron en 10 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 exceso de reaccionar) y luego la capa orgánica se lavó con agua 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 1,13 g de polvo de hierro se agregaron a 20 ml de ácido acético en una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de la reacción luego se calentó a 90°C durante 45 minutos para formar el compuesto intermedio 3a. Aproximadamente 1,90 g del producto intermedio 3a y 1,160 g de NaOH se disolvieron en 20 ml de acetato en 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 diluyó con CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 luego se lavó con agua salina, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío para proveer el compuesto 4a.

(96) 708
1582

Paso C: Sin nueva purificación, 1,54 g del compuesto 4a y 100 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 100 µl de HCl concentrado seguido por 514 mg de nitrato 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 lavó con aire, y luego se secó más haciéndolo azetrotrocarlo en el etanol y tolueno para proveer aproximadamente 856 mg del compuesto 5a. Sin nueva purificación, aproximadamente 100 mg del compuesto 5a, 312 mg de acetato de potasio y 100 µl de 18-corona-6 se disolvieron/suspendieron en 5 ml de cloruro de metilo 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 328 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 10,0 mg de yoduro de sodio se disolvieron/suspendieron en 1 ml de 18-corona-6 anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de la reacción se calentó a 85°C durante aproximadamente 1,5 h para

702
1984
1553

y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y agua, y 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 aproximadamente 100 mg del compuesto 7a.

Ejemplo 2

Preparación de 1-alil-5-(5-fluorofenoxi)-1H-pirazol-3,4- dipiridina (14a)

La Figura 2 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 14a que tiene la Fórmula general 11.

Paso A: En un matraz de base circular, se agregó lentamente 5-fluorofenol (compuesto 8a; 1,3 ml, 2,0 mmoles) se diluyó con 23 ml de THF anhidro y la mezcla de la reacción se calentó a un baño de hielo como t-butoxido de potasio (1,2,6 ml, 4,0 mmoles). Luego, se agregó 2-cloro-4-metil-5-nitroanilina (compuesto 1a; 2,23 g, 12,5 mmoles) y la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de la reacción se concentró y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con una solución 1N NaOH y solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró. El filtrado se concentró a un residuo blanco que se

770
198
1554

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 (1,1 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 tolueno de amonio (3,3 g, 53 mmoles). La mezcla de la reacción se calentó a 80°C hasta que el material inicial 10a se había 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 12a 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) al cual se agregó el concentrado seguido por nitrato de sodio, y se formó el precipitado. El precipitado se recogió, se secó con el H_2O , luego se secó más haciéndolo azeotrópico desde etanol y tolueno para proveer el compuesto intermedio 12a. El compuesto 12a, acetato de potasio, y 18-crown-6, se

1986 1555 127

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 13 se diluyó con 4 ml de DMF, y luego se agregaron 22 mg de H_2N 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 diluyó 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 el $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, para proveer el compuesto 14a.

Ejemplo 3

Preparación de 3[5-(4-fluorofenilo)-pirazolo[3,4-c]píridin-1-yl]-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

772
1967
1556

matraz de base circular, 79 mg (0,3 mmoles) del compuesto 14a, preparado de acuerdo con el Ejemplo 2, se diluyó con 3 ml de CH_2Cl_2 anhidro. N-óxido de tetrametilamina (27 mg, 0,33 mmol) se agregó bajo una atmósfera de nitrógeno. Todos los sólidos se disolvieron, se agregó OsO_4 (11 mg, 0,04 mmol) 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 en una película. La película se purificó sobre una columna de sílice de 12 M Biotage, eluyendo con EtOAc para proveer 30 mg del compuesto 15a.

Ejemplo 4

Preparación de [5-(4-fluorofeniloxy)-pirazolo[3,4-c] [1,2,4]oxadiazol-1-yl]-acetaldehído (16a)

La Figura 4 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 16a. Una solución 0,3 M de NaIO_4 (12 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 80 mg (0,3 mmol) 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

773
1988
1587

se concentró para proveer 35 mg del compuesto 16a como una película marrón.

Ejemplo 5

Preparación de 5-(4-fluorofeniloxy)-1-oxazol-5-ilpropil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (17a)

La Figura 5 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 17a que tiene la Fórmula general 17. En un matraz de base circular, el compuesto 16a (32 mg, 0,11 mmoles), preparado de acuerdo con el Ejemplo 4, se combinó con MeOH (2 ml) y K_2CO_3 (32 mg, 0,2 mmoles) y luego se agregó tosilmetilisocianuro (25 mg, 0,13 mmoles) y la mezcla de la reacción se calentó a refluxo. La mezcla de la reacción luego se concentró y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2 . El CH_2Cl_2 se lavó con agua y 1 N HCl, se separó y se concentró. El residuo resultante se purificó sobre una columna de sílice, eluyendo con 80% EtOAc/ CH_2Cl_2 para proveer el compuesto 17a.

Ejemplo 6

Preparación de 1-etil-5-(4-fluoro-fenilsulfamilo)-5H-pirazolo[3,4-c]piridina (18a)

724
1464
1558

La Figura 6 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 18a que tiene la Fórmula general III. En un matraz de base circular con una entrada para nitrógeno, el compuesto 6a, preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, se diluyó con 4 ml de DMF y luego se agregaron 22 mg de NaH y comenzó a burbujear. Cuando se asentó, se agregó bromuro de cilio (0,6 ml) y la reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se enfrió con agua y luego se concentró. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado y se lavó con agua, y luego se secó a una película naranja. La película se perfumó sobre una columna Biotage que tiene una columna de 12" de sílice y eluyendo con 4% EtOAc/CH₂Cl₂ para proveer el compuesto 18a.

Ejemplo 7

Preparación de 4-azaindazoles 1-N-sustituidos (7b)

La Figura 7 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 7b que tiene la Fórmula general III.

Paso A: En un matraz de base circular, 4-fluorobenzonitrilo se diluyó con THF anhidro. La mezcla de la reacción se enfrió a 0°C con un baño de hielo, y luego se agregó lentamente terebutóxido de potasio 1,0 M en THF a la mezcla de la reacción.

775
12/10
11559

La mezcla de la reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y luego se agregó 5-cloro-3-metil-2-nitroimidina (compuesto 1a) y la mezcla de la reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró y el residuo se diluyó con CH₂Cl₂. El CH₂Cl₂ se lavó con una solución de 1 M NaOH y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a un aceite amarillo. El residuo resultante se purificó más con columna de 40 M Biotage eluyendo con hexano:CH₂Cl₂ 99:1 para proveer el compuesto 3b.

Paso B: El compuesto 3b se redujo con polvo de hierro y ácido acético como se describió en el Ejemplo 1, paso B para proveer el compuesto 4b.

Paso C: El compuesto 4b luego se trató con nitrato de sodio y amoníaco seguido por HCl concentrado y nitrato de sodio como se describió en el Ejemplo 1, Paso C para proveer el Intermedio 5b. Sin nueva purificación el compuesto 5b se convirtió con acetato de potasio y 18-corona-6 como se describió en el Ejemplo 1, paso C para proveer el compuesto 6b.

Paso D: Los compuestos 7b-1, 7b-2, y 7b-3 se prepararon cada uno desde el compuesto 6b como se muestra en la Figura 2, la 1.

La figura 8 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 10c que tiene la fórmula general IV.

(1H) indazol (10c)

Preparación de 6-(4-fluorfenil)isufona (10c) (4-fluorfenil)isufona (10c)

Ejemplo 9

con los KOH/CHCl₃/NH₄OH para proveer el compuesto 8b. Se añadió sobre una columna de 12 M de sílice alúmina, el residuo resultante se concentró y se filtró. El residuo resultante se lavó con 1 N NaOH y solución salina, se acidificó con HCl, se concentró, y el residuo resultante se diluyó con CHCl₃ y se agitó agitado como se determinó mediante pH. Y luego se mezcló de la reacción se agitó hasta que el material en el ejemplo 7, se diluyó con CHCl₃ y ácido trifluoroacético. La matraz circular, el compuesto 7b-3, preparado de acuerdo con el compuesto 8b que tiene la fórmula general III. En un la figura 8 muestra el esquema de reacción para la síntesis

6-(4-fluorfenil)isufona (8b)

Preparación de 3-(5-(b-(4-fluorfenil)isufona)isufona) (8b)

Ejemplo 8

preparar el compuesto 7b-1, el compuesto 8b se lavó con HCl y bromuro de alilo como se describe en el Ejemplo 6.

1431
1560
716

~~1972~~
1981

Paso A: En un matraz de base circular, 6-nitroindol (compuesto 1c; 15,5 g, 95 mmoles) se disolvió en 1,4-dioxano (40 ml) y se agregó NaOH y la mezcla de la reacción se agitó durante 10 minutos. Luego, se agregaron 266 ml de 2 N NaOH a la mezcla de la reacción, seguido por el agregado de cristales de yodo en porciones de 54,4 g para un agregado total de 214 mmoles; y la mezcla de la reacción se agitó durante 12 horas. La mezcla de la reacción se enfrió con 10% de ácido cítrico y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con 10% NaHSO₄, NaHCO₃, y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proveer 27,5 mg del compuesto 2c como un sólido naranja.

Paso B: El compuesto 2c (5,18 g) se disolvió en 50 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución se agregaron 13,8 ml de una solución 1,0 M de *tert*-butoxido de potasio en THF. La mezcla de la reacción se agitó durante 15 minutos después de cuyo tiempo se agregaron 3,20 ml de clorotrimetilsilano. La mezcla de la reacción luego se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó sobre una columna EtOAc para proveer 3,35 g del compuesto 3c como un sólido amarillo.

Paso C: El compuesto 3c (3,85 g), 764 g de ácido trans-4-fenilvinilborónico, 531 mg de Pd(PPh₃)₄ y 14,20 ml de 5,0 M

197
1862

Na_2CO_3 se disolvieron/suspendieron en 50 ml de dioxano bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de la reacción se calentó a reflujo toda la noche, y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó sobre una columna *Florisil* para proveer el compuesto 4c.

Paso D: El compuesto 4c (573 mg) y 103 mg de $\text{H}_2\text{N-NH}_2$ se disolvió/suspendió en 10 ml de una solución 3:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución se agregaron 500 μl de hidrazina y la mezcla de la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción luego se filtró a través de Celita, la Celita se lavó con EtOH y CH_2Cl_2 y el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo resultante 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 para proveer el compuesto 5c.

Paso E: El compuesto 5c (2,51 g) se disolvió en una solución de 30 ml de ácido acético y 6 ml de agua bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta mezcla de la reacción se agregaron 1,7 ml de HCl concentrado. La reacción luego se enfrió a 5°C , y se

1974
1563

agregaron 53 mg de nitrito de sodio. La mezcla de la reacción luego se agitó durante 30 minutos después de cuyo tiempo se agregaron 4,0 ml de solución acuosa de 1,24 mg de yoduro de sodio y 885 mg de yodo a la mezcla de la reacción. Después de 4 horas, la mezcla de la reacción se entrió con NaOH acuoso (agregado lento) y luego se repartió entre CHCl_3 y agua. La capa de CHCl_3 se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó sobre una columna Biotage para dar 1,90 g del compuesto 6c.

Paso F: El compuesto 6c (1,90 g) y 509 mg de tetróxido de trimetilamina dihidratado se disolvieron en 30 ml de CHCl_3 bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta mezcla de la reacción se agregaron 51 mg de tetróxido de osmio. La mezcla de la reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se agregó peryodato de sodio (1,71 g) disuelto en 20 ml de agua y la mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de la reacción luego se repartió entre EtOAc y agua. La capa de agua 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 para dar 460 mg del compuesto 7c.

Paso G: El compuesto 7c (460 mg) se agregó a 10 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de

1975 720
1984

enfrió a -78°C y luego se agregaron 2,80 ml de bromuro de 4-metoxifenil magnesio en THF (2,5 M). La mezcla de la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se enfrió con agua y se repartió entre EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó sobre una columna Biotage para dar 320 mg de un compuesto intermedio. El producto intermedio (151 mg) se disolvió en 1 ml de CH_2Cl_2 y 80 μl de trietilsilano bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta mezcla de reacción se agregó 1 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de la reacción luego se concentró bajo vacío y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado acuoso. La capa de CH_2Cl_2 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 10:1 a 100% CH_2Cl_2 para dar 78,6 mg del compuesto 8c.

Paso H: El compuesto 8c (151 mg), 80 μl de 4-fluorobenzonitrilo, 12,0 mg de polvo de cobre y 300 μl de 0,1 M NaOH acuoso se agregaron a 1 ml de DMF anhidra en un tubo sellado y luego se calentaron a 90°C durante 16 horas. La mezcla de la reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y 1,0 M NaOH acuoso. La capa de CH_2Cl_2 se lavó con 1,0 M NaOH acuoso, 3,0 N NH_4OH acuoso y agua. La

727
1026
1565

salina, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró bajo vacío. El residuo se purificó sobre una columna Biotage para dar 76,6 mg del compuesto 9c.

Paso I: El compuesto 9c (76,6 mg) y 100 μl de etilendiamina se disolvieron en 1,6 ml de solución 1,0 M de guanilo de tetrabutilamonio en THF bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de la reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 se lavó con 10% ácido cítrico acuoso y NaHCO_3 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó sobre una columna Biotage, eluyendo con un gradiente de hexano/ CH_2Cl_2 5:1 a 100% de CH_2Cl_2 para dar 21 mg del compuesto 10c.

Ejemplo 10

Preparación de [6-(4-fluorofenilsulfonil)]-1H-indazol-3-ol metanol (14c)

La Figura 10 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 14c que tiene la fórmula general IV.

Paso A: El compuesto 7c (520 mg), preparado de acuerdo con el Ejemplo 9, se disolvió en 5 ml de metanol bajo una atmósfera

722
1975
1986

de nitrógeno seco. A esta solución se agregaron 38,3 mg de borohidruro de sodio. Después de unos 30 minutos, la mezcla de la reacción se concentró bajo vacío y luego se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4 se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó sobre una columna Biotage para proveer el compuesto 12a.

Paso B: El compuesto 12a (151 mg), metanol, 100 μl de 4-fluorobenitriol, 6,0 mg de polvo de cobre y 250 μl de 1,0 N NaOH acuoso se agregaron a 1 ml de DMF achuda en un tubo sellado y luego se calentaron a 90°C durante 30 minutos, después de lo cual la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre CH_2Cl_2 y 1,0 N NaOH acuoso. La capa de CH_2Cl_2 se lavó con 1,0 N NaOH acuoso, 1,0 N NH_4OH acuoso 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, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1 para dar 67,9 mg del compuesto 13a.

Paso C: El compuesto 13a (67,9 mg) y 100 μl de ortionol no se disolvieron en 1,5 ml de fluoruro de tetrabutylammonio en DMF (1,0 M) bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 12 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre CH_2Cl_2 y

1978
1567

agua. La capa de CH_2Cl_2 se lavó con ácido cítrico acuoso diluido y NaHCO_3 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó sobre una columna Biotage para dar 18 mg del compuesto 14c.

Ejemplo 11

Preparación de 6-(4-fluorotencilsulfonyl)-3-metoxipiridin-2-ilindazol (17c)

La Figura 11 muestra el esquema de reacción para la preparación del compuesto 17c que tiene la fórmula general IV.

Paso A: El compuesto 12c (186 mg), preparado de acuerdo con el Ejemplo 10, Paso A, se disolvió en 5 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución se añadieron 36,8 mg de hidruro de sodio (60% en aceite), la mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se agregaron 60 μl de yoduro de metilo a la mezcla de la reacción. Después de 1 hora la mezcla de la reacción se enfrió con agua y se repartió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado acuoso. La capa de CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó sobre una columna Biotage, eluyente con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100:1 para dar 76,1 mg del compuesto 17c.

724
 1979
 18600

Paso B: El compuesto 15c reaccionó con 4-fluorotolueno, polvo de cobre y NaOH acuoso en DMF en la misma forma que en el Paso B del Ejemplo 10 para proveer un rendimiento del 22% del compuesto 16c.

Paso C: El compuesto 16c reaccionó con 4-fluorotolueno, tetrabutylamonio y etilendiamina en THF en la misma forma que en el Paso C del Ejemplo 10 para dar un rendimiento del 10% del compuesto 71c.

Ejemplo 12

Preparación de 6-(4-fluorotenoxy)-3-metil-1H-indol-1-ilo.

La Figura 12 muestra el esquema de reacción para la síntesis de los compuestos que tienen la estructura general IIIa. En la Figura 12 se muestran los compuestos que tienen la Fórmula general IV. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 18c-2, donde Ar es 4-fluorotolueno.

Paso A: 2-Fluoro-4-hidroxiacetofenona (compuesto 19; 1,71 g) y 1,40 g de carbonato de potasio se disolvieron/remeclaron en 30 ml de DMF anhidra bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta mezcla de reacción se agregó 1,20 ml de mezcla de bencilo. Después de 90 minutos la mezcla de la reacción se calentó a 65°C durante 45 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró

725
1980
1989

bajo vacío, y el residuo se repartió entre CHCl_3 y agua. La capa de CHCl_3 se lavó con agua y solución salina, se lavó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío para producir el compuesto 20c.

Paso B: El compuesto 20c (1,87 g) se agregó a 20 ml de etilenglicol bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta mezcla de reacción se agregaron 250 μl de hidrazina anhidra. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se calentó a 160°C durante 7 horas. La mezcla de la reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió con agua. La sal precipitada se recogió y se secó con aire y luego se secó más mediante la remoción azeotrópica de agua con etano y tolueno. La sal precipitada se diluyó con acetato de etilo anhidro, y luego se agregaron 500 mg de dimetildimacetamida y 31. mg de dicarbonato de di-terc-butilo (anhídrido de H_2O). Después de que todos los sólidos se disolvieron, la mezcla de la reacción se concentró bajo vacío y el residuo resultante se purificó sobre una columna Biotage para dar el compuesto 21c.

Paso C: El compuesto 21c (710 mg), 662 mg de tolueno anhidro y 223 mg de catalizador de Pearlman ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) se disolvieron/suspendieron en 20 ml de etanol bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La reacción se calentó a 35°C durante 24

191
1530
OTC

minutos y luego se filtró a través de Celufil. La celufil se lavó con EtOH y los filtrados combinados se concentraron bajo vacío. El residuo resultante se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo vacío para dar el compuesto 22c.

Paso D: El compuesto 22c (103 mg), 174 mg de ácido 4-fluorofenilborónico, 75 mg de acetato de cobre (II) y 50 µl de trietilamina se disolvieron/suspendieron en 2 ml de CH₂Cl₂ anhidro y se agregaron tamices moleculares de 4A a la solución. La reacción se expuso a aire durante 6 horas y luego se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó sobre una columna Biotage eluyendo con CH₂Cl₂ para dar 85 mg del compuesto 23c.

Paso E: El compuesto 23c (85 mg) se disolvió en 1 ml de una solución 1:1 de CH₂Cl₂/TFA bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de la reacción se agitó durante 10 minutos, después de cuyo tiempo se concentró bajo vacío. El residuo resultante se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa de CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo vacío para proveer 18c-2.

Para preparar otros compuestos que tienen la estructura genética 18c, el compuesto 22c reacciona con tolatos de 4-*fluoro*

727
1982
1571

o con un borato de fenilo sustituido apropiadamente, como se describió en el Paso D, y luego se trata como se describió en el Paso E.

Ejemplo 13

Preparación de 3-etil-6-(4-fluorofenil)quinolizina

(26c)

La Figura 13 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 26c que tiene la Fórmula general IV.

Paso A: 4-Fluorotiofenol (compuesto 24c; 990 µl) se disuelve en 40 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se agregó 8,60 ml de tere-butoxido de potasio en THF (1,0 M), seguido por el agregado de 13 ml de *NEt* volátil. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después de cuyo tiempo se agregó 1,11 g de 2,4-difluoropropiofenona y la mezcla se dejó reaccionar durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción luego se repartió entre Et₂O y agua. La capa de Et₂O se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo vacío para proveer el compuesto 25c.

728
1985
1972

Paso B: El compuesto 25a (2,34 g) y 230 µl de hidrazina con el cual se suspendieron/disolvieron en etilenglicol bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de la reacción luego se calentó a 70°C durante una hora y luego se calentó a 160°C durante 12 hora. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió con 100 ml de agua y luego se extrajo entre CH₂Cl₂ y agua. La capa de CH₂Cl₂ se lavó con agua y NaOH saturado acuoso, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó sobre una columna Biotage para dar 270 mg del compuesto o 10%.

Ejemplo 14

Preparación de 5-(4-fluorofenoxi)-1H-indazol-3-yl-arginina (34c)

La Figura 14 muestra el esquema de la reacción para la síntesis del compuesto 34c que tiene la Fórmula general VI.

Paso A: En un matraz de base circular, 50 ml de MeOH y 400 µl de tolueno se agregaron a ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (compuesto 27c; 10,0 g, 54,6 mmoles). Se agregaron 10 ml de trimetilsilildiazometano (2,0 M) lentamente con agitación. Después de que cesó el burbujeo, la reacción se enfrió con 1 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se concentró en vacío para proveer el compuesto 28c.

724
1914
1573

Paso B: En un matraz de base circular, 4-fluorobenzonitrilo (1,5 g, 15 moles) se diluyó con 100 ml de THF anhidro. La reacción se enfrió a 0°C con un baño de hielo, y luego se agregó lentamente 1,0 M terc-butoxido de potasio en THF (30 ml, 30 moles). La mezcla de la reacción se agitó durante 10 minutos y luego se agregó el compuesto 18c (7,4 g, 37 moles) en 50 ml de THF. La mezcla de la reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de la reacción se evaporó y el residuo se diluyó con CH₂Cl₂. El CH₂Cl₂ se lavó con 10 ml de solución salina, y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a un aceite. El aceite se purificó sobre una columna de 40 K Biotage eluyendo con hexano/CH₂Cl₂ 50:50 para proveer el compuesto 25c como un aceite.

Paso C: En un matraz de base circular, el compuesto 25c (50 g, 13 moles) se agregó a 60 ml de KOH acuoso por el agua de 6 N NaOH (4,3 ml, 26 moles). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentró, y el residuo resultante se diluyó con 50 ml de agua. Se agregaron 5 ml de 2N HCl (pH= 2,0) y se hizo un sólido de la solución. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ y la capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró en tolueno para proveer el compuesto 30c como un sólido blanco.

230
Caf
1574

Paso D: En un matraz de base circular, el compuesto 30a (1.0 g, 2.5 mmol) se disolvió en 40 ml de cloruro de tionilo y se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enfrió y luego se concentró a un sólido amarillo. El sólido se disolvió en 20 ml de acetona y se enfrió a 0°C en un baño de hielo, y luego se agregó 10 ml de NH_4OH muy lentamente. La mezcla de la reacción se enfrió con agua y luego se concentró. El residuo resultante se extrajo con CH_2Cl_2 y el CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proveer el compuesto 31c.

Paso E: En un matraz de base circular, el compuesto 31c (1.0 g, 1.3 mmol) se disolvió en 100 ml de diclorometano, y luego se agregó cloruro de oxalilo (1.4 ml, 6.2 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a 45°C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró, y el aceite resultante se agitó en agua (50 ml) y luego se enfrió a 0°C en un baño de hielo mientras se agregaba lentamente NH_4OH para eliminar el cloruro de oxalilo excedente. La mezcla de la reacción se extrajo con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proveer el compuesto 32 como un aceite oscuro.

Paso F: En un matraz de base circular, el compuesto 32a (1.0 g, 8.5 mmol) se diluyó con 100 ml de EtOH y luego se agregó $\text{Pb}(\text{OH})_2$ (300 mg), seguido por el agregado de tetracluro de carbono.

737
1948
1575

ales). La mezcla de la reacción se calentó a 100°C durante 10 horas, se filtró a través de papel Whatman No. 1, se lavó con éter Pd, y el papel se lavó con 50 ml de éter. El extracto se concentró y el residuo resultante se extrajo con bicarbonato de sodio saturado y agua. La mezcla se filtró sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto 33c como un sólido amarillo.

El compuesto 33c (230 mg, 1.1 mmol) se colocó en un tubo de reacción y se calentó en un baño de agua hirviendo y se agregó 1 ml de HOAc y 2.1 ml de H₂O. La mezcla de la reacción se mantuvo a 0°C, se agregó HCl (10.35 ml, 1.1 mmol) y se calentó a 5 minutos se agregó NaNO₂ (93 mg, 1.1 mmol). Después de 1 hora, se agregó cloruro de sodio (1.1 mmol) y se calentó durante 30 minutos. La mezcla de la reacción luego se calentó a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se filtró, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a una película. La película se filtró con éter y los sólidos se recogieron. Los sólidos luego se calentaron en 1-butanol (120°C) en un tubo de reacción durante 1 hora para inducir la ciclación y luego la reacción se enfrió y el sólido se recogió mediante filtración para proveer el compuesto 34c.

732
05-88883 1917
1576**Ejemplo 15**

Preparación de N-[6-(4-fluorobenzil)piridin-2-il]acetamida (36c-1)

La Figura 15 muestra el esquema de la reacción para la síntesis de los compuestos 36c que tienen la fórmula general VI. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 36c-1, donde X es oxígeno.

Paso A: 2-Fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (compuesto 48a) (1,43 g), 2,86 g de ácido 4-fluorofenilborónico, 1,00 g de acetamida de cobre (II) y 7,26 ml de piridina se disolvieron/suspendieron en 100 ml de DMSO agitado y se agregaron láminas moleculares de 4Å a esta mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción se expuso al vacío a través de un tubo de secado y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de la reacción se filtró y el filtrado se lavó con 10% NaHCO₃ acuoso, 10 NaOH acuoso, y volátil orgánico. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación para dar 550 mg del compuesto 36c-1.

Paso B: El compuesto 36c-1 (208 mg) y 150 µl de bencilamina se disolvieron en 5 ml de butanol. La mezcla de la reacción se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno seco durante 12 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente,

1984
1577

se concentró bajo vacío y se trilló con éter etílico. El sólido rosa resultante, compuesto 37c-1, se recogió a través de filtración, se lavó con éter etílico y luego se secó con aire.

Paso C: El compuesto 37c-1 (97 mg) y 40 µl de anhídrido acético se suspendieron/disolvió en 1 ml de cloroformo. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. El precipitado blanco, compuesto 38c-1, se recogió mediante filtración por succión y luego se secó con aire.

Ejemplo 16

Preparación de 2-[6-(4-fluorofenoxi)-3H-imidazo-5-il]etil

isolado, 1.3 g (90%)

Paso A: El compuesto 37c-1, preparado de acuerdo con el Ejemplo 1a, se disolvió en 1 ml de boro en THF (1,2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La solución se calentó a 60°C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente, se enfrió mediante el agregado lento de metanol (3 ml). La mezcla de la reacción se concentró bajo vacío, y el sólido resultante se purificó sobre una columna Biotage o equivalente con CH₂Cl₂/EtOAc 3:1 para proveer el compuesto 38c-1.

739
1578

Paso B: El compuesto 37c-1 (666 mg) y 654 mg de la carbocianoxifalánida se suspendieron/disolvióron en 10 ml de dicloroetano bajo una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente durante 13 horas. Después de lo cual la mezcla de la reacción se calentó a 110°C durante 15 minutos, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El precipitado blanco, compuesto 39c, se lavó con dicloroetano y luego se secó con aire.

Ejemplo 17

Preparación de 3-(1,3-dihidroxindol-2-yl)-6-(4-((2S,3S)-3H-inden-4-yl)-2-hidroxipropil)-5-hidroxipropil-2H-inden-1-ol (40c)

La Figura 17 muestra el esquema de la reacción para la síntesis del compuesto 40c que tiene la fórmula estructural vii. El compuesto 39c (25 mg), preparado de acuerdo con el ejemplo 16, se suspendió en 1 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución se agregó 1,0 ml de una solución 1,0 M de BH₃ en THF. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de la reacción fue enfriada a temperatura ambiente y 2,0 ml de metanol se agregó cuidadosamente. La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó sobre una columna Biotage para dar 5 mg del compuesto 40c.

1990
1579**Ejemplo 18**Preparación de 5-(4-fluorofenilsulfonil)-1H-indazol-3-ilidona, 2d

La Figura 18 muestra el esquema de la reacción para la síntesis del compuesto 4d que tiene la Fórmula general #1.

Paso A: Una mezcla de 6-yodo-1H-indazol (compuesto 3d en CHCl₃ (11 ml) se trató con trietilamina y dietilaminopiridina. Después de enfriar a 0°C, una solución de dicloruro de oro (terc-butilo (anhídrido de SOCl₂) en CHCl₃ (10 ml) se agregó gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de la reacción se concentró en vacío y el residuo resultante se repartió entre H₂O y etanol. El pH se ajustó a 2 con 1N HCl y la fase orgánica se separó, se secó (2Mg, SO₃), se filtró y se concentró en vacío para producir el compuesto 2d como un aceite.

Paso B: Una mezcla del compuesto 2d en DMF (2.5 ml) se calentó con 5N KOH, polvo de cobre, y Ras. En este ejemplo, el 4-fluorotiofenol. La mezcla de la reacción se calentó a 110°C durante 48 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, se concentró en vacío, se acidificó con 1N HCl, y se extrajo en CHCl₃. La fase orgánica se filtró a través de papel 100, se concentró en vacío y el residuo resultante se purificó usando

736
199
1500

una columna Biolage, eluyendo con 100% CH_2Cl_2 , 15. El 6/CH₂Cl₂ y luego 100% Et₂O/ CH_2Cl_2 para proveer el compuesto 4d.

Ejemplo 19

Preparación de 5-(4-fluorotenisulfanil)-1-isopropil-1H-indazol (5d-1)

La Figura 19 muestra el esquema de la reacción para la síntesis de los compuestos que tienen la estructura que tienen 5d que tienen la Fórmula general VII. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 5d-1, donde R₁ es isopropilo.

Una solución del compuesto 4d, preparado de acuerdo con el Ejemplo 18, en THF (5 ml) se trató con KOH en agua, seguido por el agregado de 18-corona-6 y RI. En este ejemplo, RI es yoduro de isopropilo. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción luego se diluye con CH_2Cl_2 y se filtró, el filtrado se concentró en vacío, y el residuo se diluye con CH_2Cl_2 . la capa orgánica se lava con solución acuosa saturada, se filtró a través de papel 104, y se concentró en vacío. El residuo resultante se purifica usando una columna Biolage, eluyendo con hexano/Et₂O 4:1 para proveer el compuesto 5d-1 como un aceite amarillo.

1982
1681**Ejemplo 20**Preparación de 5-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol (8d-1)

La Figura 20 muestra el esquema de la reacción para la síntesis de los compuestos 8d. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 8d-1, en donde Ar¹ es 4-metoxibencil.

Paso A: Una suspensión de 5-aminoindazol (compuesto 6d) en 60 HCl (130 ml) se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con una solución de NaNO₂ en agua (5 ml). Después de agregar a 0°C durante 30 minutos, la mezcla de la reacción se agregó a una solución fría de KI en agua (105 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó calentando a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se enfrió con 10% Na₂SO₃ y se extrajo con Et₂O. La mezcla bifásica se filtró y los sólidos insolubles se lavaron con agua y se secaron en vacío toda la noche. La fase orgánica se separó y se lavó nuevamente con NaHCO₃ saturado acuoso, agua, se filtró a través de papel LPS, se evaporó en vacío a un residuo grueso.

Paso B: Una solución del compuesto 1d en DMF se trató con K₂CO₃ seguido por el agregado de un haluro de bencilo sustituido no sustituido a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. En este ejemplo, el haluro de bencilo era el yodo de bencilo. La mezcla se calentó a 100°C durante 18 horas en

~~1992~~
1502

una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó por 120 minutos a 100°C con 1.2 equivalentes de NaI (123 mg) y se continuó calentando durante 18 horas. El solvente se evaporó en vacío y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ y 1N HCl. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso, y se concentró para dar un aceite. El aceite se purificó sobre una columna Biotage con un gradiente de hexano/Et₂O 3:1 a hexano/Et₂O 3:2 para proveer el compuesto 8d-1.

Ejemplo 21

Preparación de 5-(4-fluorobencenosulfonil)-1-(4-metoxifenil)-1H-indazol (10d-1)

La Figura 21 muestra el esquema de la reacción para la síntesis de compuestos 10d que tienen la Fórmula general 10. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 10d-1, donde Ar¹ es 4-metoxifenilo y Ar² es 4-fluorobencilo.

Paso A: Una mezcla del compuesto 8d, 5 N KOH, polvo de agua, y Ar²SE en una solución de agua y DMF se calentó a reflujo durante 18 horas. En este ejemplo, Ar²SE era 4-fluorobencilo. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con 1N HCl, y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó a través de papel IPS, se concentró en vacío, y el residuo resultante se purificó sobre un cartucho Sephadex de papel.

1994
1503

silice eluyendo con hezano/Et₂O 4:1 para proveer el compuesto 9d.

Paso B: Una solución del compuesto 9d en acetona (8,7 ml) que contiene K₂SO₄ se trató con una solución de NaOH y KNO₃ en agua (8,2 ml) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se trató luego con bisulfito de sodio ácido, y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se filtró a través de papel IPS y se concentró en vacío para proveer 2,1 mg del compuesto 10d como un aceite amarillo.

Ejemplo 22

Preparación de 5-(4-fluorobencenosulfonil)-1-(4-metoxifenil)-1H-indazol (11d-1)

La Figura 22 muestra el esquema de la reacción para la síntesis del compuesto 11d-1 que tiene la fórmula general VIII. Una solución del compuesto 9d-1, preparado de acuerdo con el Ejemplo 21, en agua/acetonitrilo (1:1) se trató con NaOH y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción luego se filtró, y el filtrado se concentró en vacío. El residuo resultante se repartió entre agua y CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se filtró a través de papel IPS, se concentró en vacío para

Paso B: Una muestra del compuesto 12a, 50 mg, se coloca en un tubo de ensayo y se agrega una solución de agua y lactosa (1:1) y se agita. La muestra se agita a temperatura ambiente durante 18 horas.

- 927

Paso A: Una solución de 5-γodolindazol (componente 1) en piridina se trató con cloruro de bencenosulfonilo (componente 2) en un baño de hielo durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción se concentró en vacío y el residuo se recogió en CHCl₃ y 1N HCl. La capa orgánica se separó, se filtró a través de papel 100, y se concentró en vacío. El residuo resultante se purificó sobre una columna de sílice eluyendo con hexano/EtOAc 5:1 para obtener el compuesto 1.

- ITA

La figura 23 muestra el esquema de la reacción para la preparación del compuesto 13d que tiene la fórmula general:

$$\overline{(P \otimes T)} = \overline{(P \otimes T)} \otimes \overline{(P \otimes T)}$$

Page 1 of 1

23 01dwe1g

compounds [14].

partido sobre un cartucho de gol de silico (Silico Shot) con un gradiente de hexano/ET₂O 4:1, 20 y 1 ml para purificar.

h091
4301

740

~~1996~~
1585

ambiente, se acidificó con 1N HCl, y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se filtró a través de papel lPS, se concentró en vacío, y el residuo resultante se purificó sobre un gradiente de gel de sílice SepPak eluyendo con hexano/EtOAc 4:1 para proveer el compuesto 13d.

Ejemplo 24

Preparación de 3-cloro-6-fenoxibenzo[d]isoxazol (2c).

La Figura 24 muestra el esquema de la reacción para la síntesis de los compuestos 8c que tienen la fórmula general 8. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 2c-1, en donde Ar¹ es fenilo.

Paso A: Una solución de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (compuesto 1c) en MeOH se trata lentamente con H₂O₂ concentrado y luego se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de la reacción luego se concentró en vacío a presión 0.1 mmHg, y el aceite se recogió en CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, solución salina, y agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentra en vacío para proveer 12,7 g del compuesto 2c como un aceite amber.

Paso B: Una solución del compuesto 2c, K₂CO₃, y 1,2-dicloro-etano en DMF (200 ml) se calentó a 95°C durante 2 horas para

12/15/88

mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío a un aceite amarillo. El aceite se purificó sobre una columna Biotage, eluyendo con hexano/EtOAc 7:2 para proveer el compuesto 3e como un aceite transparente.

Paso C: Una solución del compuesto 3e en DMF (1.5 ml) se trató con ZnO , seguido por el agregado de ArOH a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. En este ejemplo, ArOH era fenol. La mezcla se calentó a 90°C durante 3 días en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (1 ml) lentamente, y el producto se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se agitó y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío a un aceite amarillo. El aceite se purificó sobre una columna Biotage, eluyendo con hexano/EtO, para proveer el compuesto 4e-1 como un aceite transparente.

Paso D: Una solución 1.0 M del compuesto 4e-1 en EtOH (10 ml) se cargó con nitrógeno y se trató con 22% Pd(PPh₃)₄ (0.1 M, peso = 297 mg). La mezcla de la reacción se purgó con nitrógeno adicional y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 días bajo hidrógeno. El catalizador se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó en vacío a un aceite transparente, que se purificó sobre una columna Biotage,

743
1997
1887

eluyendo con 5% Et₂O/hexano para proveer el compuesto 6e-1 como un aceite transparente.

Paso E: 3M NaOH (9 ml) se agregó a una solución de 6b-1 (10 ml) en agua (14 ml), seguido por el agregado de una solución de compuesto 6c-1 en dioxano (10 ml). La mezcla turbia se calentó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla transparente resultante se enfrió en un baño de hielo, se acidificó con 2M HCl y se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se filtraron a través de papel IPS y se evaporaron en vacío para proveer 235 mg de un sólido beige. Este sólido se diluyó en hexano/EtOAc 4:1 y el sólido blanco resultante, compuesto 6e-1, se recogió mediante filtración.

Paso F: Una solución de carbonildimidazol en THF se agregó a una solución en reflujo del compuesto 6e-1 en THF, y se continuó refluendo durante 18 horas. La mezcla luego se concentró en vacío, se diluyó con agua, se acidificó con 2M HCl y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se filtró a través de papel IPS, y se evaporó en vacío para proveer el compuesto 7e-1 como un sólido o espuma amarillo pálido.

Paso G: Una suspensión del compuesto 7e-1 en EtOH se trató con trietilamina a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó.

242
1999
1588

110°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó en un vaso de precipitado que contenía agua helada. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 , se filtró a través de papel IPS y se evaporó en vacío para proveer 6 mg del compuesto 9e-1 como un aceite ámbar.

Ejemplo 25

Preparación de 3,6-difenoxibenzo[d]isoxazol (9e-1)

La Figura 25 muestra el esquema de la reacción para la síntesis de los compuestos 9e que tienen la fórmula general V. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 9e-1, donde Ar^1 es fenilo y Ar^2 es fenilo. Una solución del compuesto 6e-1, preparado de acuerdo con el Ejemplo 24, en DMF (1 ml) se agregó a una mezcla de NaH y fenol (1 ml) en DMF. La mezcla de la reacción se calentó a 110°C durante 18 horas. El solvente se evaporó en vacío y el residuo se repartió entre 10 ml de CH_2Cl_2 . La capa orgánica se evaporó y se filtró a través de papel IPS. La evaporación del solvente dio un aceite blanco, que se purificó sobre un cartucho de gel de sílice (Waters) eluyendo con hexano/ Et_2O 4:1 para proveer el compuesto 9e-1 como un aceite transparente que se solidificó en arillos blancos largos.

Ejemplo 26

~~2098~~
1589

Preparación de (4-metoxi-fenil)-(6-fenoxi-benzo[*a*]piridin-3-
il)-amina (10e-1)

La Figura 26 muestra el esquema de la reacción para la síntesis de compuestos 10e que tienen la Fórmula general (I), en este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 10e-1, donde Ar¹ es 4-metoxifenilo y Ar² es fenilo. Una solución de Ar¹NH₂ en THF se enfrió a -78°C y se trató con α-oxalil cloro bajo una atmósfera de nitrógeno. En este ejemplo, Ar¹NH₂ era anilina. Después de agitar a -78°C durante 20 minutos, una solución del compuesto 8e-1, preparado de acuerdo con el Ejemplo 25, en THF se agregó bajo nitrógeno. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, luego se añadió una solución de NH₄Cl saturado acuoso, se extrajo con CH₂Cl₂, la capa orgánica se lavó con 1N HCl y agua, se filtró a través de papel Whatman, se concentró en vacío y se purificó sobre un cartucho de silica eluyendo con hexano/Et₂O 4:1 para proveer el compuesto 10e-1 como un aceite amarillo.

Ejemplo 27

Preparación de (2,4-difluorocetil)-(1-isobutir-1-yl)-indolizina-3-
il)-metazona oxima (7f-1)

La Figura 27 muestra el esquema de reacción sintética para la síntesis de los compuestos 7f que tienen la Fórmula general (II).

746
1596

XII. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7f-1, donde R^1 es isobutilo, R^2 es H y Ar es 2,4-difluorofenilo.

Paso A: Tetrafluorborato de amonio (20,97 g, 200 mmol) se disolvió en ácido acético acuoso (500 ml de AcOH/250 ml de agua) y se enfrió a 0°C. Se agregaron en secuencia 4-bromo-2-metil anilina (compuesto 1f, 18,61 g, 100 mmol) y 42 ml de HCl concentrado acuoso (36% p/p, 12N, 500 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a 0°C y luego se agregó NaNO_2 (7,59 g, 110 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y se calentó a temperatura ambiente. Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se hizo azeotrópico con tolueno y se secó bajo alto vacío. El sólido se suspendió en 500 ml de CHCl_3 y se agregaron KOAc (12,76 g, 130 mmol) y 18-corona-6 (7,93 g, 30 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró a través de Celita y se concentró bajo presión reducida para proveer 30 g de 5-bromo-1H-indazol (2f) como un sólido. El material crudo se utilizó sin nueva purificación.

Paso B: El compuesto 2f en crudo (100 mmol) se disolvió en 250 ml de DMF. Se agregaron K_2CO_3 (20,7 g, 150 mmol) y 1-bromo-2-

~~797~~
1891

metilpropano (16,3 ml, 150 mmol). La mezcla se calentó a 12°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se agregaron agua (200 ml) y CH_2Cl_2 (200 ml) al residuo y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron a través de Celita, y se concentraron bajo presión reducida para proveer 30 g de crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía (1:9 a 1:4 éter/hexanos) para proveer 12,87 g del compuesto 3f-1 como un aceite rojo oscuro, dando 58% de rendimiento para los Pasos A y B. MS ESI (+) m/z 253 y 255 ($M+1$) detectado. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 0,92 (m, 6H).

Paso C: El compuesto 3f-1 (121,0 mg, 0,478 mmol) se disolvió en 2 ml de éter y se enfrió a -78°C. A la solución se agregó $t\text{-BuLi}$ (1,70 M en pentano, 0,59 ml, 1,004 mmol). La reacción se agitó durante una hora más a -78°C. Se agregó 2,6-difluorobenzaldehído (58 μl , 0,526 mmol) a -78°C, el baño frío se removió y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se enfrió con 10 ml de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo varias veces con

248
~~750~~
1592

CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron a través de Celita, se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 para proveer el compuesto 4f-1 como un sólido cristalino amarillo pálido (104,5 mg, 69,1% de rendimiento). MS ESI (+) m/z 317 (M+1) detectado. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,39 - 2,26 (m, 2H, superpuesto con -OH), 0,92 (m, 6H).

Paso D: El compuesto 4f-1 (316,3 mg, 1,00 mmol), triacetoxiperiodinano (445,3 mg, 2,05 mmol), y 10 ml de CH_2Cl_2 se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se enfrió con 10 ml de solución saturada de K_2CO_3 y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron a través de Celita, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía con éter/hexanos 1:2 para proveer 237,6 mg del compuesto 5f-1 como un aceite marrón claro viscoso (75,86% de rendimiento). MS ESI (+) m/z 315 (M+1) detectado. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 0,95 (m, 6H).

279
~~2004~~
 1593

Paso E: Una mezcla del compuesto 5f-1 (96,7 mg, 0,308 mmol), hidroxilamina-HCl (compuesto 6i-1; 213,8 mg, 3,076 mmol), y 5 ml de piridina se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas. El exceso de piridina se removi6 bajo presión reducida. El residuo se disolvi6 en 20 ml de CH₂Cl₂. Precipit6 un s6lido blanco, y la mezcla se transfiri6 a un embudo separador y se lav6 con 1N HCl. La capa org6nica se sec6 sobre MgSO₄ anhidro, se filtr6 a trav6s de celita, se concentr6 bajo presión reducida y se purific6 mediante cromatografía con 6ter/hexanos 1:2 para proveer 66,5 mg del compuesto 7f-1 como un s6lido espumoso amarillo p6lido (65,5% de rendimiento), que era una mezcla 1:4 de is6meros. MS ESI (-) m/z 330 (M+1) detectado.

Ejemplo 28

Preparaci6n de (2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona O-etil-oxima (7f-3)

En este ejemplo, se describe la s6ntesis del compuesto 7f-3 que tiene la F6rmula general XII que se muestra en la Figura 27, donde R¹ es isobutilo, R² es etilo y Ar es 2,4-difluorofenilo. El Compuesto 5f donde R¹ es isobutilo y Ar es 2,4-difluorofenilo se prepar6 de acuerdo con los Pasos A-D del Ejemplo 27. Una mezcla de un compuesto 5f (43,3 mg, 0,138 mmol), sal de HCl de O-etil-hidroxilamina (53,8 mg, 0,551 mmol), y 2 ml de piridina seca se agit6 a temperatura

750
Zak
1594

ambiente. La mezcla se agitó durante 90 horas a temperatura ambiente. El exceso de piridina se removió bajo presión reducida. Al residuo se agregaron 2 ml de agua y 2 ml de CH_2Cl_2 . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se lavaron con 1N HCl (20 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron a través de Celita, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con éter/hexanos 1:4 para proveer 21,2 mg del compuesto 7f-3 como un aceite (43,1% de rendimiento) que era una mezcla 1:9 de isómeros.

Ejemplo 29

Preparación de terc-butil éster del ácido [2-[(2,4-
difluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazo-5-il)-metilenoaminoxil]-
etil]-carbámico (7f-5)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7f-5 que tiene la fórmula general XII que se muestra en la Figura 27, en donde R^1 es isobutilo, R^2 es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$, y Ar es 2,4-difluorofenilo. El compuesto 5f, donde R^1 es isobutilo y Ar es 2,4-difluorofenilo se preparó de acuerdo con los pasos A-E del Ejemplo 27. Una mezcla del compuesto 5f (50 mg, 0,159 mmol), terc-butil éster del ácido (2-aminooxietil)-carbámico preparado como se describió en el Ejemplo 30 (112 mg, 0,636 mmol), piridina (1,5 ml) y una gota de 6N HCl-MeOH (mezcla 1:1