



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-111218

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO COMPUESTOS DE PIRAZOL-AMIDA ARIL - SUSTITUIDOS UTILES COMO INHIBIDORES
DE CINASA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/4155 A61P35/00
20060101

71. SOLICITANTE BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO HECTOR GOMEZ MEJIA

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 01/11/2005



PETITORIO

AS: 99.046

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Clasificación: 05/11/18 00000000 Folios: 200
Fecha (IMP): 2005-11-01 16:55:39
Remite: 011 PCT-AM/INT 3/8 MES NULI 411 PRESENTE
Dependencia: 262M DIVISION DE NUEVAS CREATIVAS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

62-12-2005

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY Dirección: P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos Lugar de Constitución: Estados Unidos Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: HECTOR GOMEZ MEJIA Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 22720 TP 19436
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Alaric Dyckman, Jagabandhu Das, Katerina Leftheris, Chunjian Liu, Rulin Zhao, Bang-Chi Chen, Stephen T. Wroblewski Dirección: 7 Dorothea Terrace, Lawrenceville, NJ 08640, US; 38 Martin Lane, Mercerville, NJ 08619, US; 92 Richmond Drive, Skillman, NJ 08558, US; 52 Stanford Road East, Pennington, NJ 08534, US; 42 Manley Road, Pennington, NJ 08534, US; 28 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536, US; 1507 South Branch Drive, Whitehouse Station, NJ 08889, Estados Unidos de América (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América (Respectivamente)		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/US2004/013604 Fecha 03-05-2004 Publicación Internacional No. WO 2004/099156 A1 Fecha 18-11-2004			
Título (54): COMPUESTOS DE PIRAZOL-AMIDA ARIL-SUSTITUIDOS UTILES COMO INHIBIDORES DE CINASA			
7 Clasificación Internacional (51) A61K31/4155 ; A61P35/00			
8 Prioridad	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	01-05-2003	60/467,029
9 Comprobante de pago No. 05-76,354 Fecha 01-11-2005			

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

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$443.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: HECTOR GOMEZ MEJIA

FIRMA:

C.C. 22720 de Bogotá / T.P. 19436 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : B00176089-2

Indicacion : 05111218 00000000 Folios: 285
Fecha (AMD): 2005-11-01 16:35:39
Tramite : 011 PCI-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 76.354
FECHA : OCTUBRE 4 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30712175	04/10/2005	32,038.900.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443.000.00
	TOTAL :	\$ 443.000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

4

PATENTE PCT/US2004/013604 MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO HECTOR GOMEZ MEJIA

TITULO COMPUESTOS DE PIRAZOL-AMIDA ARIL-SUSTITUIDOS UTILES COMO INHIBIDORES DE CINASA

CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. FECHA DE SOLICITUD ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA

PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES) ALARIC DYCKMAN, JAGABANDHU DAS, KATERINA LEFOTHERIS, CHUNJIAN LIU, RULIN ZHAO

OTROS BANG-CHI CHEN, STEPHEN T. WROBLESKI

OFICINA DE COMUNICACIONES

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To:

RECEIVED

BMS PATENT LAW

WINSLOW, Anastasia
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOV 29 2004

Docketed Item

Due Date

Attorney

Date of mailing (day/month/year)

18 November 2004 (18.11.2004)

Applicant's or agent's file reference

QA0289/PCT

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/US2004/013604

International filing date (day/month/year)

03 May 2004 (03.05.2004)

Priority date (day/month/year)

01 May 2003 (01.05.2003)

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al

The International Bureau transmits herewith the following documents:

copy of the international application as published by the International Bureau on 18 November 2004 (18.11.2004) under
No. WO 2004/099156copy of international application as republished by the International Bureau on under
No. WOFor an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48)
or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Beate Giffo-Schmitt

Facsimile No.+41 22 740 14 35

Facsimile No.+41 22 338 87 20

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 November 2004 (18.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/099156 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 231/18, A61K 31/4155

(74) Agents: WINSLOW, Anastasia et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2004/013604

(22) International Filing Date: 3 May 2004 (03.05.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/467,029 1 May 2003 (01.05.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DYCKMAN, Alaric [US/US]; 7 Dorothea Terrace, Lawrenceville, NJ 08648 (US). DAS, Jagabandhu [US/US]; 38 Martin Lane, Mercerville, NJ 08619 (US). LEFTHERIS, Katerina [US/US]; 92 Richmond Drive, Skillman, NJ 08558 (US). LIU, Chunjian [CN/US]; 52 Stanford Road East, Pennington, NJ 08534 (US). ZHAO, Rulin [CN/US]; 42 Manley Road, Pennington, NJ 08543 (US). CHEN, Bang-Chi [CA/US]; 28 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08538 (US). WROBLESKI, Stephen, T. [US/US]; 1507 South Branch Drive, Whitehouse Station, NJ 08889 (US).

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

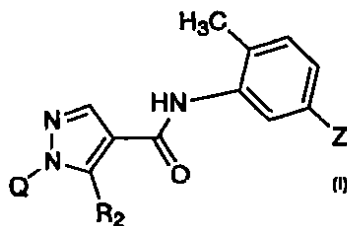
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ARYL-SUBSTITUTED PYRAZOLE-AMIDE COMPOUNDS USEFUL AS KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention relates to compounds having the formula (I), and pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, solvates, isomers, and/or hydrates thereof, wherein Q is an optionally-substituted phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl ring; R₂ is alkyl or an amino group as defined herein; and Z is optionally-substituted oxadiazolyl or -C(=O)NR₄, wherein R₄ is lower alkyl or cyclopropyl. The compounds are surprisingly advantageous in preparing medicaments for treating p38 kinase related conditions and/or in preparing medicaments for use in treating inflammatory disorders or conditions in a patient.

ARYL-SUBSTITUTED PYRAZOLE-AMIDE COMPOUNDS USEFUL AS KINASE INHIBITORS

Related Applications

5 This application claims the benefit of priority under 35 USC § 119 of US patent application Serial No. 60/467,029, filed May 1, 2003, the entire contents of which is incorporated herein by reference. This application is related to US patent application Serial Nos. _____, and _____, incorporated herein, both of which also are assigned to the present assignee, filed concomitantly
10 herewith, and which claim the benefit of priority of US patent application Serial No. 60/467,029, filed May 1, 2003.

Field of the Invention

15 This invention relates to pyrazole-derived compounds useful for treating p38 kinase-associated conditions. The invention further pertains to pharmaceutical compositions containing at least one compound according to the invention useful for treating p38 kinase-associated conditions, and methods of inhibiting the activity of p38 kinase in a mammal.

Background of the Invention

20 A large number of cytokines participate in the inflammatory response, including IL-1, IL-6, IL-8 and TNF- α . Overproduction of cytokines such as IL-1 and TNF- α are implicated in a wide variety of diseases, including inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, psoriasis, multiple sclerosis, endotoxin shock,
25 osteoporosis, Alzheimer's disease, and congestive heart failure, among others [Henry *et al.*, Drugs Fut., Vol. 24 (1999), at pp. 1345-54; Salituro *et al.*, Curr. Med. Chem., Vol. 6 (1999), at pp. 807-823]. Evidence in human patients indicates that protein antagonists of cytokines are effective in treating chronic inflammatory diseases, such as, for example, monoclonal antibody to TNF- α (Enbrel) [Rankin *et al.*, Br. J. Rheumatol., Vol. 34 (1995), at pp. 334-42], and soluble TNF- α receptor-Fc fusion
30 protein (Etanercept) [Moreland *et al.*, Ann. Intern. Med., Vol. 130 (1999), at pp. 478-

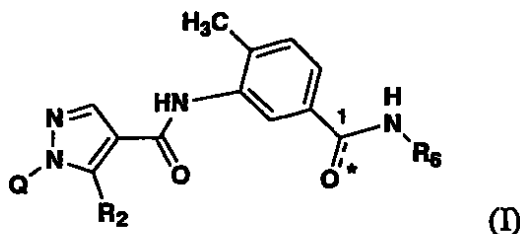
86].

The biosynthesis of TNF- α occurs in many cell types in response to an external stimulus, such as, for example, a mitogen, an infectious organism, or trauma. Important mediators of TNF- α production include the mitogen-activated protein (MAP) kinases, a family of Ser/Thr protein kinases that activate their substrates by phosphorylation. The MAP kinases are activated in response to various stress stimuli, including but not limited to proinflammatory cytokines, endotoxin, ultraviolet light, and osmotic shock.

One important MAP kinase is p38 kinase, also known as cytokine suppressive anti-inflammatory drug binding protein (CSBP) or IK. Activation of p38 requires dual phosphorylation by upstream MAP kinase kinases (MKK3 and MKK6) on threonine and tyrosine within a Thr-Gly-Tyr motif characteristic of p38 isozymes. There are four known isoforms of p38, *i.e.*, p38- α , p38- β , p38- γ , and p38- δ . The α and β isoforms are expressed in inflammatory cells and are key mediators of TNF- α production. Inhibiting the p38- α and β enzymes in cells results in reduced levels of TNF- α expression. Also, administering p38- α and β inhibitors in animal models of inflammatory disease has established the effectiveness of these inhibitors in treating those diseases. The present invention provides pyrazole-derived compounds, useful as kinase inhibitors, in particular, as inhibitors of p38- α and β kinase.

Description of the Invention

The present invention pertains to compounds having the formula (I),



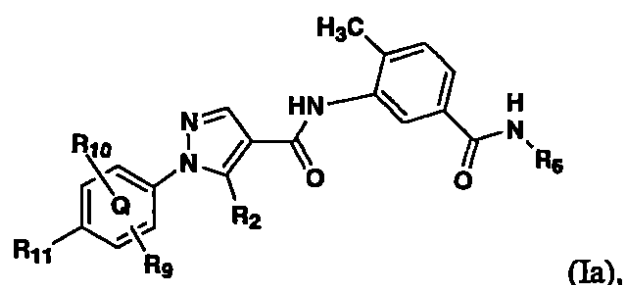
and pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, solvates, isomers, and/or hydrates thereof, which are advantageous as inhibitors of p38 kinase, wherein, Q is an optionally-substituted phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl ring;

the bond between the oxygen atom O⁺ and the adjacent carbon atom C1 either (i) is a double bond to define a carbonyl group [C(=O)], wherein R₆ is C₁₋₆alkyl or

cyclopropyl; or (ii) is a single bond, wherein when a single bond, said oxygen atom O* is further bonded to the group R₆ and taken together with the adjacent nitrogen atom and R₆ define an optionally-substituted oxadiazolyl ring, the bond between C1 and the adjacent nitrogen atom being a double bond; and

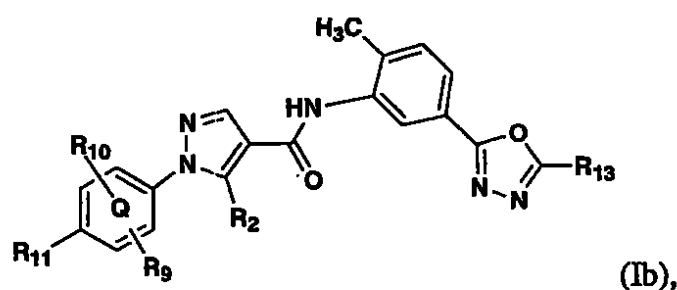
- 5 R₂ is selected from C₁₋₆alkyl, amino, alkylamino, substituted alkylamino, cycloamino, substituted cycloamino, and C₁₋₆alkyl substituted with one to two of amino, alkylamino, substituted alkylamino, cycloamino, and/or substituted cycloamino.

- 10 Accordingly, one aspect of the invention relates to compounds having the Formula (Ia),



- 15 wherein R₆ is C₁₋₆alkyl or cyclopropyl, R₂ is as defined above, Q is phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl, and R₉, R₁₀, and R₁₁ are optional substituents as defined herein for aryl and/or heteroaryl, as well as pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, solvates, isomers, and/or hydrates thereof.

Another aspect of the invention relates to compounds having the formula,



- 20 wherein R₂ is as defined above, Q is phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl, and R₉, R₁₀, R₁₁, and R₁₃ are optional substituents as defined herein for aryl and/or heteroaryl, as well as pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, solvates, isomers, and/or hydrates thereof.

According to another aspect of the invention, there is provided methods of using compounds of formula (I) for preparing a medicament useful for modulating the p38 kinase in a mammal. According to another aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising at least one compound according to formula (I), and/or formulae (Ia) and/or (Ib), and a pharmaceutically-acceptable carrier or diluent. According to another aspect of the invention, there is provided use of a compound according to claim 1, and/or of at least one compound according to formula (I), and/or formulae (Ia) and/or (Ib), and a pharmaceutically-acceptable carrier or diluent, for preparing a pharmaceutical composition for treating an inflammatory disorder or condition.

Definitions

The following are definitions of terms used in the present specification and claims. The initial definition provided for a group or term herein applies to that group or term throughout the present specification and claims herein individually or as part of another group, unless otherwise indicated.

The terms "alkyl" and "alk" refer to a straight or branched chain alkane (hydrocarbon) radical containing from 1 to 12 carbon atoms, preferably 1 to 6 carbon atoms. Exemplary "alkyl" groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 1-methylpropyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, dimethylpentyl, diethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethylpentyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, and the like. The term "C₁-C₄ alkyl" refers to a straight or branched chain alkane (hydrocarbon) radical containing from 1 to 4 carbon atoms, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, and isobutyl. A lower alkyl is a "C₁-C₄ alkyl." When alkyl, lower alkyl (or C₁-C₄alkyl) is used as a suffix following another named group, such as "hydroxyalkyl" or hydroxyl(lower alkyl), this is intended to refer to an alkyl or lower alkyl (C₁-C₄alkyl) having bonded thereto one, two or three of the other, specifically-named group(s) at any point of attachment on either the straight or branched chain of the alkyl. As a further example, arylalkyl includes groups such as benzyl or phenylethyl. When the term "substituted" is used with such

groups, as in "substituted arylalkyl" or "substituted alkoxyalkyl," it should be understood that either the alkyl moiety, the other named moiety, or both, may be substituted with groups selected from those recited herein as appropriate, e.g., for the alkyl moiety, groups may be selected from those recited below for substituted alkyl, and for the other, specifically-named group, groups may be selected from those recited below for that group.

"Substituted alkyl" refers to an alkyl group as defined above substituted with one or more substituents, preferably 1 to 4 substituents, more preferably 1 to 2 substituents, at any available point of attachment on the straight and/or branched chain. Exemplary substituents may include but are not limited to one or more of halogen, haloalkyl (e.g., a single halo substituent or multiple halo substituents forming, in the latter case, groups such as a perfluoroalkyl group including for example, $-\text{CHCl}_2$ and/or CF_3), haloalkoxyl (e.g., including trifluoromethoxy), cyano, nitro, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycle, heteroaryl, aryl, OR_a , SR_a , S(=O)R_e , $\text{S(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{P(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{S(=O)}_2\text{OR}_e$, $\text{P(=O)}_2\text{OR}_e$, P(=O)(OR)_2 , NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$, C(=O)OR_a , C(=O)R_a , $\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$, OC(=O)R_a , $\text{C(=O)ONR}_b\text{R}_c$, $\text{OC(=O)NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C(=O)OR}_a$, $\text{NR}_d\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C(=O)R}_a$, and/or $\text{NR}_b\text{P(=O)}_2\text{R}_e$, wherein R_a , R_b , R_c , R_d and R_e are selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, cycloalkyl(alkyl), aryl(alkyl), heterocyclo(alkyl), heteroaryl(alkyl), cycloalkyl, aryl, heterocyclo, and/or heteroaryl, except R_e is not hydrogen; and additionally, when R_b and R_c are attached to the same nitrogen atom, they may be joined together to form a cycloamino group. Each of R_a , R_b , R_c , R_d and/or R_e on the alkyl and/or cyclic moieties in turn may be optionally substituted with one to three groups, preferably substituted with up to two groups (0 to 2 groups), selected from lower alkyl, lower alkenyl, R_f , and a lower alkyl or lower alkenyl substituted with one to two R_f , wherein R_f is selected from one or more of cyano, halogen, halo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, halo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, keto ($=\text{O}$) (where valence allows), nitro, OH, $\text{O(C}_1\text{-C}_4\text{alkyl)}$, SH, $\text{S(C}_1\text{-C}_4\text{alkyl)}$, $\text{S(=O)(C}_1\text{-C}_4\text{alkyl)}$, $\text{S(=O)}_2\text{(C}_1\text{-C}_4\text{alkyl)}$, NH_2 , $\text{NH(C}_1\text{-C}_4\text{alkyl)}$, $\text{N(C}_1\text{-C}_4\text{alkyl)}_2$, NH(cycloalkyl) , NH(phenyl) , phenyl, benzyl, phenoxy, benzyloxy, $\text{NHS(=O)}_2\text{(alkyl)}$, $\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$, $\text{S(=O)}_2\text{NH(C}_1\text{-C}_4\text{alkyl)}$, $\text{S(=O)}_2\text{N(C}_1\text{-C}_4\text{alkyl)}_2$, $\text{S(=O)}_2\text{NH(cycloalkyl)}$, $\text{S(=O)}_2\text{NH(phenyl)}$, C(=O)OH , $\text{C(=O)O(C}_1\text{-C}_4\text{alkyl)}$,

C(=O)H, C(=O)(C₁-C₄alkyl), C(=O)NH₂, C(=O)NH(C₁-C₄alkyl), C(=O)N(C₁-C₄alkyl)₂, C(=O)NH(cycloalkyl), C(=O)NH(phenyl), C(=O)ONH₂, C(=O)ONH(C₁-C₄alkyl), C(=O)ON(C₁-C₄alkyl)₂, C(=O)ONH(cycloalkyl), C(=O)ONH(phenyl), NHC(=O)OC₁-C₄alkyl, N(C₁-C₄alkyl)C(=O)O(C₁-C₄alkyl), NHC(=O)NH₂,
 5 NHC(=O)NH(C₁-C₄alkyl), NHC(=O)N(C₁-C₄alkyl)₂, NHC(=O)NH(cycloalkyl), NHC(=O)NH(phenyl), NHC(=O)H, and/or NHC(=O)(C₁-C₄alkyl).

The term "alkenyl" refers to a straight or branched chain hydrocarbon radical containing from 2 to 12 carbon atoms and at least one carbon-carbon double bond. Exemplary such groups include ethenyl and allyl. Lower alkenyl means an alkenyl
 10 group of 2 to 4 carbon atoms. "Substituted alkenyl" refers to an alkenyl group substituted with one or more substituents, preferably 1 to 4 substituents, more preferably 1 to 2 substituents, at any available point of attachment. Exemplary substituents may include, but are not limited to, alkyl, substituted alkyl, and those groups recited above as exemplary substituents for substituted alkyl groups.

The term "alkynyl" refers to a straight or branched chain hydrocarbon radical containing from 2 to 12 carbon atoms and at least one carbon-to-carbon triple bond. Exemplary such groups include ethynyl. "Substituted alkynyl" refers to an alkynyl
 15 group substituted with one or more substituents, preferably 1 to 4 substituents, more preferably 1 to 2 substituents, at any available point of attachment. Exemplary substituents include, but are not limited to, alkyl, substituted alkyl, and those groups recited above as exemplary substituents for substituted alkyl groups.

The term "alkoxy" refers to the group OR_g, wherein R_g is selected from alkyl, alkenyl, or cycloalkyl. A C₁-C₄alkoxy is an alkoxy group OR_g, wherein R_g is a C₁-C₄alkyl or C₃-C₄cycloalkyl. A substituted alkoxy group is an alkoxy group as defined
 25 above wherein at least one of the alkyl, alkenyl, and/or cycloalkyl moieties is substituted with one or more, preferably 1 to 4, more preferably 1 to 2, groups selected from those recited above for substituted alkenyl groups.

The term "amino" refers to NH₂, and an alkylamino refers to an amino group wherein one or both of the hydrogen atoms is or are replaced with a group chosen
 30 from alkyl, alkenyl, and/or cycloalkyl. Thus, alkylamino refers to the group NR_hR_i, wherein R_h and R_i are selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, and/or cycloalkyl, provided R_h and R_i are not both hydrogen. "Aminoalkyl" refers to an alkyl group as

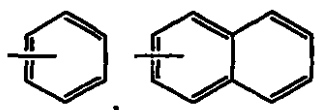
defined above substituted with an amino group, and an "alkylaminoalkyl" refers to an alkyl group as defined above substituted with one or more alkylamino groups. A substituted alkylamino group is an alkylamino group wherein at least one of the alkyl, alkenyl, and/or cycloalkyl moieties is substituted with one or more, preferably 1 to 4, more preferably 1 to 2, groups selected from those recited herein as appropriate for the recited moiety. Thus, for example, an optionally-substituted alkylamino group refers to the group -NR'R'', wherein R' and R'' are selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, cycloalkyl, and substituted cycloalkyl, provided R' and R'' are not both hydrogen, as in that case the group is amino and not optionally-substituted alkylamino.

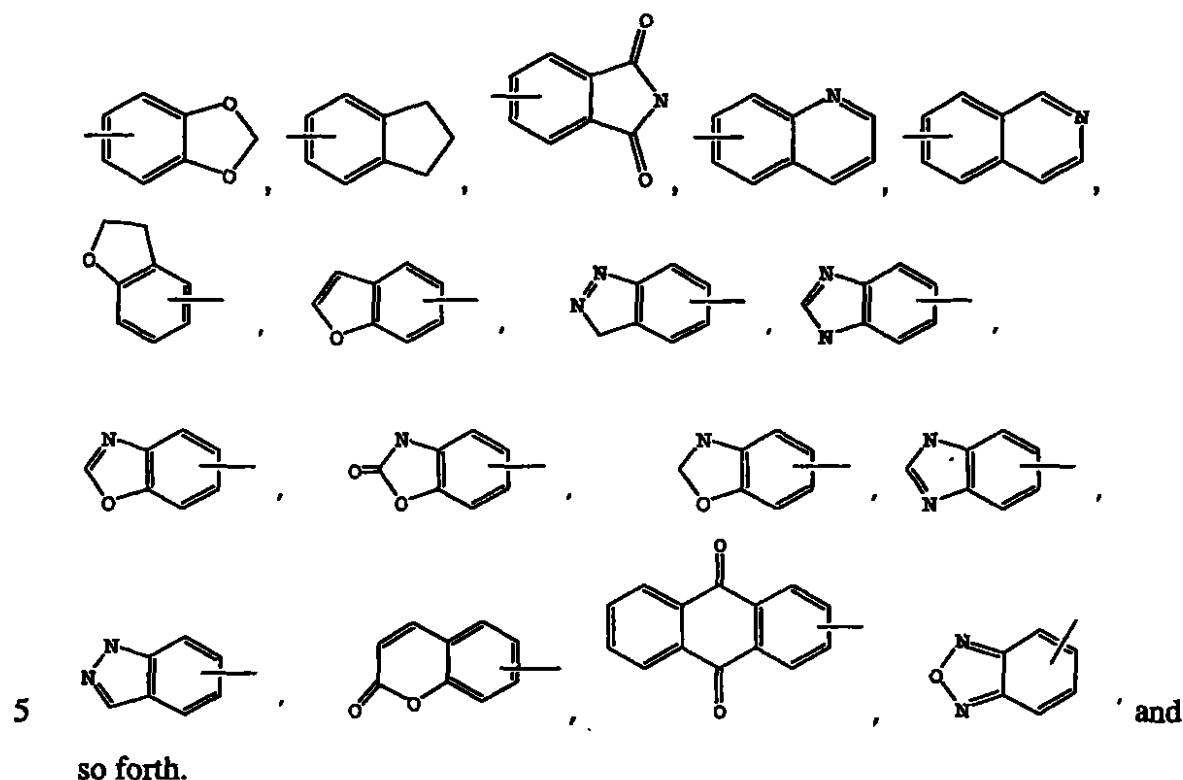
A cycloamino group refers to a group -NR'R'', wherein R' and R'' join to form a monocyclic heterocyclo ring, such as, for example, N-morpholinyl, N-piperidinyl, N-piperazinyl and the like. A "substituted cycloamino" is a cycloamino group having one or more, preferably one to 4, more preferably one to 2, substituents selected from those recited below for substituted heterocyclo groups.

The term "alkylthio" refers to the group SR_g, wherein R_g is selected from alkyl, alkenyl, and cycloalkyl. A C₁-C₄alkylthio is an alkylthio group SR_g wherein R_g is a C₁-C₄alkyl or C₃-C₄cycloalkyl. A substituted alkylthio group is an alkylthio group wherein at least one of the alkyl, alkenyl, and/or cycloalkyl moieties is substituted with one or more, preferably 1 to 4, more preferably 1 to 2, groups selected from those recited above for substituted alkenyl groups.

The term "aryl" refers to cyclic, aromatic hydrocarbon groups which have 1 to 3 aromatic rings, including phenyl and naphthyl. The aryl group may have fused thereto a second or third ring which is a heterocyclo, cycloalkyl, or heteroaryl ring, provided in that case the point of attachment will be to the aryl portion of the ring

system. Thus, exemplary aryl groups include,



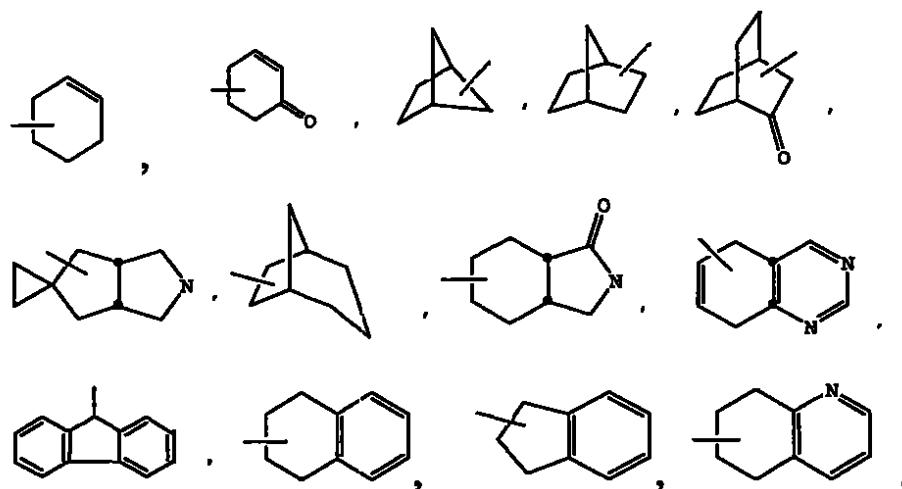


“Substituted aryl” refers to an aryl group substituted by one or more substituents, preferably 1 to 3 substituents, more preferably 1 to 2 substituents, at any point of attachment of the aryl ring and/or of any further ring fused thereto. Exemplary substituents include, but are not limited to, alkyl, substituted alkyl, and where valence allows those groups recited above as exemplary substituents for substituted alkyl groups.

The term “cycloalkyl” refers to a fully saturated and partially unsaturated cyclic hydrocarbon group containing from 1 to 3 rings and 3 to 8 carbons per ring. Exemplary such groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, etc. A cycloalkyl ring may have a carbon ring atom replaced with a carbonyl group (C=O), as illustrated below. Cycloalkyl groups include such rings having a second or third ring fused thereto that is a heterocyclo, heteroaryl, or aryl group, provided that in such cases the point of attachment is to the cycloalkyl portion of the ring system. The term “cycloalkyl” also includes such rings having a second or third ring attached to the ring or ring system in a spiro fashion wherein the spiro ring is either a heterocyclo or carbocyclic ring.

“Substituted cycloalkyl” refers to a cycloalkyl group as defined above having one or more substituents, preferably 1 to 4 substituents, more preferably 1 to 2 substituents, at any available point of attachment on either the cycloalkyl ring and where valence allows on any rings fused or attached thereto. Exemplary substituents include, but are not limited to, alkyl, substituted alkyl, and those groups recited above as exemplary substituents for substituted alkyl groups.

Thus, as an illustration non-limiting examples of cycloalkyl rings may include,



and the like.

The terms "heterocycle," "heterocyclic" and "heterocyclo" refer to fully saturated or partially unsaturated non-aromatic cyclic groups (for example, 4 to 7 membered monocyclic, 7 to 11 membered bicyclic, or 10 to 16 membered tricyclic ring systems) which have at least one heteroatom in at least one carbon atom-containing ring. Each ring of the heterocyclic group containing a heteroatom may have 1, 2, 3, or 4 heteroatoms selected from nitrogen atoms, oxygen atoms and/or sulfur atoms, where the nitrogen and/or sulfur heteroatoms may optionally be oxidized and the nitrogen heteroatoms may optionally be quaternized. A heterocyclo ring may have a carbon ring atom replaced with a carbonyl group (C=O), as illustrated above for cycloalkyl groups. The heterocyclic group may be attached to the remainder of the molecule at any nitrogen atom or carbon atom of the ring or ring system. Additionally, the heterocyclo group may have a second or third ring attached thereto in a spiro or fused fashion, provided the point of attachment is to the heterocyclo group. An attached spiro ring may be a carbocyclic or heterocyclic ring

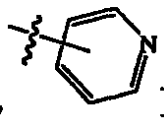
and the second and/or third fused ring may be a cycloalkyl, aryl or heteroaryl ring. Exemplary monocyclic heterocyclic groups include azetidiny, pyrrolidiny, pyrazoliny, imidazolidiny, oxazolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, tetrahyrdofuryl, tetrahydropyrany, thiamorpholiny, and the like.

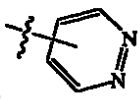
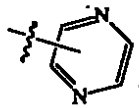
- 5 Exemplary bicyclic heterocyclic groups include indoliny, isoindoliny, quinuclidiny, benzopyrrolidiny, benzopyrazoliny, benzoimidazolidiny, benzopiperidiny, benzopiperaziny, tetrahydroisoquinoliny, tetrahydroquinoliny, dihydroisoindoly and the like.

- 10 "Substituted heterocycle," "substituted heterocyclic," and "substituted heterocyclo" refer to heterocycle, heterocyclic or heterocyclo groups substituted with one or more substituents, preferably 1 to 4 substituents, more preferably 1 to 2 substituents, at any available point of attachment to the heterocyclo ring and/or any ring fused or attached thereto in a spiro fashion. Exemplary substituents include, but are not limited to, alkyl, substituted alkyl, and those groups recited above as
15 exemplary substituents for substituted alkyl groups.

- The term "heteroaryl" refers to aromatic cyclic groups (for example, 5 to 6 membered monocyclic, 7 to 11 membered bicyclic, or 10 to 16 membered tricyclic ring systems) which have at least one heteroatom in at least one carbon atom-containing ring. Each ring of the heteroaryl group containing a heteroatom may have
20 1, 2, 3, or 4 heteroatoms selected from nitrogen atoms, oxygen atoms and/or sulfur atoms, where the nitrogen and/or sulfur heteroatoms may optionally be oxidized and the nitrogen heteroatoms may optionally be quaternized. (The term "heteroarylium" refers to a heteroaryl group bearing a quaternary nitrogen atom and thus a positive charge.) The heteroaryl group may be attached to the remainder of the molecule at
25 any nitrogen atom or carbon atom of the ring or ring system. Additionally, the heteroaryl group may have a second or third carbocyclic (cycloalkyl or aryl) or heterocyclic ring fused thereto provided the point of attachment is to the heteroaryl group.

Exemplary monocyclic heteroaryl groups include pyrazolyl, imidazolyl,

- 30 triazolyl, oxazolyl, furyl, thiazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyridyl [i.e., ,]

pyridazinyl [i.e., , pyrimidinyl [i.e., , pyrazinyl [i.e., 

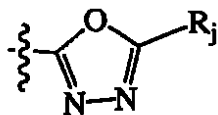
, triazinyl, and the like. Unless reference is made to a specific point of attachment, e.g., as in pyrid-2-yl, pyridazin-3-yl, it is intended that such heteroaryl groups can be bonded to another moiety at any available point of attachment.

- 5 Exemplary bicyclic heteroaryl groups include benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzothienyl, quinolinyl, chromenyl, indolyl, indazolyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, benzofuryl, benzofurazanyl, benzopyranyl, cinnolinyl, quinoxalyl, pyrrolopyridyl, furopyridinyl (such as furo[2,3-c]pyridinyl, furo[3,2-b]pyridinyl] or furo[2,3-b]pyridinyl), ,
- 10 triazinylazepinyl, and the like.

- “Substituted heteroaryl” refers to heteroaryl groups substituted with one or more substituents as valence allows, preferably 1 to 3 substituents, more preferably 1 to 2 substituents, at any available point of attachment to the heteroaryl ring and/or any ring fused thereto. Exemplary substituents include, but are not limited to, alkyl,
- 15 substituted alkyl, and those groups recited above as exemplary substituents for substituted alkyl groups.

- When reference is made to an optionally-substituted, specifically-named aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocyclo ring, the optional substituents may be selected as valence allows from the groups recited above for the genus of rings of which the specifically-named group is a member. For example, “optionally-substituted phenyl”
- 20 includes unsubstituted phenyl rings as well as phenyl rings containing one or more substituents selected from those recited above for aryl groups. “Optionally-substituted pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl, ” includes unsubstituted pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl rings, as well as such rings containing
- 25 one or more substituents selected from those recited above for heteroaryl groups.

The term “optionally substituted oxadiazolyl” as used herein is intended to refer to the group,



, wherein R_j is selected from a substituent recited above for substituted heteroaryl groups.

The term "quaternary nitrogen" refers to a tetravalent positively charged nitrogen atom including, for example, the positively charged nitrogen in a tetraalkylammonium group (e.g., tetramethylammonium, N-methylpyridinium), the positively charged nitrogen in protonated ammonium species (e.g., trimethyl-
5 hydroammonium, N-hydropyridinium), the positively charged nitrogen in amine N-oxides (e.g., N-methyl-morpholine-N-oxide, pyridine-N-oxide), and the positively charged nitrogen in an N-amino-ammonium group (e.g., N-aminopyridinium).

The terms "halogen" or "halo" refer to chlorine, bromine, fluorine and/or iodine.

10 The term haloalkyl refers to an alkyl group having a single halo substituent or multiple halo substituents forming, for example, groups such as a perfluoroalkyl group including trichloromethyl or trifluoromethyl (CCl_3 or CF_3). A halo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl refers to a $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl having one or more halo substituents.

The term haloalkoxy refers to an alkoxy group as defined above wherein the
15 alkyl moiety has a single halo substituent or multiple halo substituents forming, for example, groups such as a trifluoromethoxy. A halo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy refers to a $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy having one or more halo substituents.

The term "saturated" when used herein is intended to refer to fully saturated and partially saturated moieties, and conversely, "unsaturated" refers to fully
20 unsaturated and partially unsaturated moieties.

When a functional group is termed "protected", this means that the group is in modified form to mitigate, especially preclude, undesired side reactions at the protected site. Suitable protecting groups for the methods and compounds described herein include, without limitation, those described in standard textbooks, such as
25 Greene, T. W. et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, N.Y. (1999).

The term "selective" as used herein with reference to the capability of the claimed compounds to inhibit p38 activity means that the compound in question has a level of activity as measured in enzyme assays for inhibiting the p38 α/β kinase that is significantly greater than the activity of the compound in inhibiting a plurality of
30 other kinases falling within families throughout the human kinome. The term "significantly greater activity" includes the activity of at least one compound having about 500-fold or more greater activity for inhibiting p38 α/β enzyme as compared

with the activity of the compound in inhibiting other kinases, for example, as compared with the activity of the compound in inhibiting about twenty-five or more other kinases, in another example, as compared with about fifty or more other kinases, and in yet another example, as compared with about 100 or more other kinases. Thus, a selective p38 inhibitor as defined herein according to one embodiment will inhibit the α -isoform of the p38 kinase, the β -isoform of the p38 kinase, and/or both the α and β forms of the p38 kinase, at least 500 times greater than it will inhibit any one of a plurality of other kinases. Thus, for example, considering an embodiment involving comparison with a sample of twenty-five other kinases, p38 selective compounds will have 500 times greater activity in inhibiting p38 α/β kinase as compared with any one of each of the twenty-five other kinases considered individually (e.g., in a one-on-one comparison). In another embodiment of the invention, compounds are provided having at least about 1,000-fold greater activity for inhibiting p38 α/β kinase as compared with other kinases, for example, as compared with about twenty-five or more, about fifty or more, and in yet another example, as compared with about 100 or more other kinases. In yet another embodiment of the invention, compounds are provided having at least about 5,000-fold greater activity for inhibiting p38 α/β kinase as compared with other kinases, for example, as compared with about twenty-five or more other kinases, as compared with about fifty or more other kinases, and in yet another example, as compared with about 100 or more other kinases. The term "highly selective" as used herein means the compound in question has at least about 10,000 fold greater activity for inhibiting the p38 α/β kinase enzyme as compared with at least thirty other kinases, more preferably, as compared with at least about fifty or more other kinases. When reference is made herein to "other kinases", applicant intends to refer to kinases known in the field other than the p38 α/β kinases. For example, various known kinases and kinase families other than the 38 α/β kinase are identified in WO 02/062804, and in Manning, G. et al., *The Protein Kinase Complement of the Human Genome*, Science (Washington, DC, United States) (2002), 298(5600), at pp. 1912-1916, 1933-1934, which is incorporated herein by reference. "Other kinases" as identified therein thus may include, without limitation, one or more kinases chosen from the following kinases and/or kinase families: CaMK1, CaMK2, CDK, DAPK, EMT, FGF, FMS, GSK3, LCK, PDGF-R, PKA,

PCK, RAF, RIPK, LIMK-1, SYK, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, JAK, raf1, MEK1, EGF-R, RSK/RSK, IGF-R, IRAK, VEGF-R, P13K, PDK, HIPK, STKR, BRD, Wnk, NKF3, NKF4, NKF5, weel kinase, Src, Abl, ILK, MK-2, IKK-2, RIPK, Cdc7, Ste11, Ste20, Ste7, Tec, Trk, and/or Nek, and so forth. The above is an exemplary, non-limiting list of other kinases. Manning identified 518 protein kinases, and applicant intends to incorporate each one of these 518 protein kinases other than the p38 kinase in the definition of the term "other kinases" as used herein.

There are many enzyme assays known in the field that may be used to measure the levels of activity to determine selectivity. Applicant has described certain enzyme assays below but does not intend to be limited to use of these specific assays with regard to the definition of selectivity herein.

Unless otherwise indicated, a heteroatom with an unsatisfied valence is understood to have hydrogen atoms sufficient to satisfy the valences, as one skilled in the field will appreciate.

The compounds of formula I may form salts which are also within the scope of this invention. Reference to a compound of the formula I herein is understood to include reference to salts thereof, unless otherwise indicated. The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic and/or basic salts formed with inorganic and/or organic acids and bases. In addition, when a compound of formula I contains both a basic moiety, such as but not limited to a pyridine or imidazole, and an acidic moiety such as but not limited to a carboxylic acid, zwitterions ("inner salts") may be formed and are included within the term "salt(s)" as used herein. Pharmaceutically acceptable (i.e., non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts may also be useful, e.g., in isolation or purification steps which may be employed during preparation. Salts of the compounds of the formula I may be formed, for example, by reacting a compound I with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization.

The compounds of formula I which contain a basic moiety, such as but not limited to an amine or a pyridine or imidazole ring, may form salts with a variety of organic and inorganic acids. Exemplary acid addition salts include acetates (such as

those formed with acetic acid or trihaloacetic acid, for example, trifluoroacetic acid), adipates, alginates, ascorbates, aspartates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, cyclopentanepropionates, digluconates, dodecylsulfates, ethanesulfonates, fumarates, 5 glucoheptanoates, glycerophosphates, hemisulfates, heptanoates, hexanoates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, hydroxyethanesulfonates (e.g., 2-hydroxyethanesulfonates), lactates, maleates, methanesulfonates, naphthalenesulfonates (e.g., 2-naphthalenesulfonates), nicotines, nitrates, oxalates, pectinates, persulfates, phenylpropionates (e.g., 3-phenylpropionates), phosphates, 10 picrates, pivalates, propionates, salicylates, succinates, sulfates (such as those formed with sulfuric acid), sulfonates (such as those mentioned herein), tartrates, thiocyanates, toluenesulfonates such as tosylates, undecanoates, and the like.

The compounds of formula I which contain an acidic moiety, such as but not limited to a carboxylic acid, may form salts with a variety of organic and inorganic 15 bases. Exemplary basic salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases (for example, organic amines) such as benzathines, dicyclohexylamines, hydrabamines (formed with N,N-bis(dehydroabietyl) ethylenediamine), N-methyl-D-glucamines, N-methyl-D- 20 glycamides, t-butyl amines, and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. Basic nitrogen-containing groups may be quaternized with agents such as lower alkyl halides (e.g. methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g. dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates), long chain halides (e.g. decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides), 25 aralkyl halides (e.g. benzyl and phenethyl bromides), and others.

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. The term "prodrug" as employed herein denotes a compound which, upon administration to a subject, undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound of the formula I, or a salt and/or solvate 30 thereof. Solvates of the compounds of formula I include, for example, hydrates.

Compounds of the formula I, and salts thereof, may exist in their tautomeric form (for example, as an amide or imino ether). All such tautomeric forms are contemplated herein as part of the present invention.

5 All stereoisomers of the present compounds (for example, those which may exist due to asymmetric carbons on various substituents), including enantiomeric forms and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention. Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers (e.g., as a pure or substantially pure optical isomer having a specified activity), or may be admixed, for example, as racemates or with all
10 other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention may have the S or R configuration as defined by the IUPAC 1974 Recommendations. The racemic forms can be resolved by physical methods, such as, for example, fractional crystallization, separation or crystallization of diastereomeric derivatives or separation by chiral column chromatography. The individual optical isomers can be
15 obtained from the racemates by any suitable method, including without limitation, conventional methods, such as, for example, salt formation with an optically active acid followed by crystallization.

All configurational isomers of the compounds of the present invention are contemplated, either in admixture or in pure or substantially pure form. The
20 definition of compounds of the present invention embraces both cis (Z) and trans (E) alkene isomers, as well as cis and trans isomers of cyclic hydrocarbon or heterocyclic rings.

When reference is made herein to a compound of formula (I) herein, this is intended to refer to each compound of formula (I), and each salt, prodrug, solvate, or
25 isomer thereof, alone or in combination with other compounds of formula (I), other salts, prodrugs, solvates, or isomers of compounds of formula (I), or other compounds not of formula (I), without limitation to the manner in which said compound of formula (I), or salt, prodrug, solvate, or isomer thereof is made or formed, for example, whether existing in a pure form, isolated form, crude form, together with
30 one or more excipients or impurities, existing in a solid or liquid form, in a pharmaceutical preparation before administration to a patient, as formed in the body of a patient after administration to a patient, and so forth.

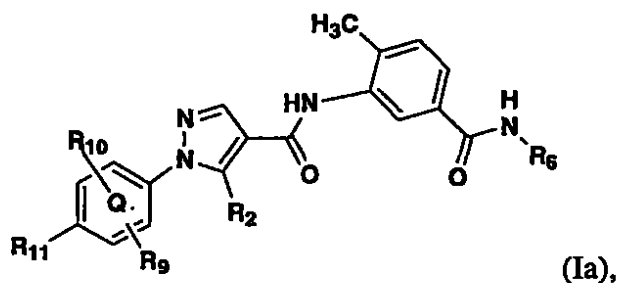
Throughout the specification, groups and substituents thereof may be chosen to provide stable moieties and compounds.

Alternate Embodiments

5

Alternate genres and/or subgenres of the compounds of the present invention include compounds of the formulae (Ia), (Ib) and/or (Ic), and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, isomers, prodrugs, and/or solvates thereof. According to one aspect of the invention, there are provided compounds

10 having the formula (Ia):



wherein,

R₆ is C₁₋₆alkyl or cyclopropyl;

15 R₂ is selected from C₁₋₆alkyl, NR₇R₈, and C₁₋₄alkyl substituted with a group NR₇R₈;

R₇ and R₈ are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, and C₃₋₆cycloalkyl, wherein each of said groups R₇ and R₈ are in turn optionally substituted with one to two of OH, O(C₁₋₄alkyl), heteroaryl, heterocylo, NH₂, NH(C₁₋₄alkyl), and/or N(C₁₋₄alkyl)₂, or alternatively, R₇ and R₈ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a cycloamino group;

Q is phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl, and R₉, R₁₀, and R₁₁ are optional substituents as defined herein for aryl and/or heteroaryl groups, as well as pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, solvates, isomers, and/or hydrates thereof.

25

According to another aspect of the invention, there are provided compounds as immediately defined above wherein R₇ and R₈ are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, and C₃₋₆cycloalkyl, wherein each of said groups R₇ and

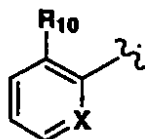
R_8 are in turn optionally substituted with one to two of OH, O(C₁₋₄alkyl), imidazolyl, pyridyl, tetrahydrofuryl, NH₂, NH(C₁₋₄alkyl), N(C₁₋₄alkyl)₂, and N-morpholinyl, or alternatively, R_7 and R_8 are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a morpholinyl, piperidinyl, or piperazinyl ring; and

Q is phenyl or pyridyl, and R_9 , R_{10} , and R_{11} are optional substituents as defined herein for aryl and/or heteroaryl groups, as well as pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, solvates, isomers, and/or hydrates thereof.

In another embodiment, compounds are provided as immediately defined above wherein R_9 , R_{10} , and R_{11} are selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, O(C₁₋₄alkyl), halogen, haloC₁₋₄alkyl, cyano, SO₂(C₁₋₄alkyl), and/or nitro.

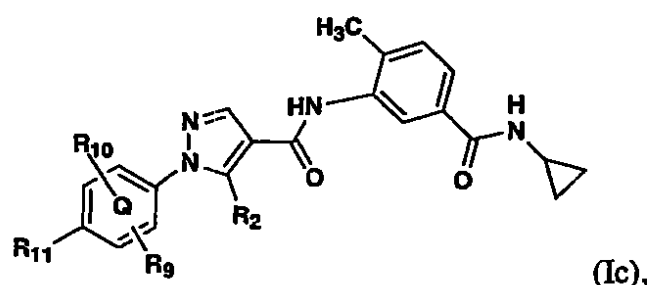
In yet another embodiment, compounds are provided as immediately defined above, wherein R_2 is methyl, ethyl, propyl, butyl, or NR₇R₈, wherein R_7 is hydrogen or C₁₋₄alkyl, and R_8 is hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, or a C₁₋₄alkyl substituted with OH, methoxy, pyridyl, tetrahydrofuryl, NH₂, NHC₁₋₄alkyl, N(C₁₋₄alkyl)₂, imidazolyl, and N-morpholinyl; or alternatively, R_7 and R_8 combine to form morpholinyl, piperidinyl, or piperazinyl.

According to another embodiment of the invention, there are provided compounds having the formula (I) and/or (Ia) above, wherein ring Q is a group



wherein R_{10} is halogen, cyano, or trifluoromethyl, and X is CH or N, and/or a pharmaceutically-acceptable salt, prodrug, solvate, isomer, and/or hydrate thereof.

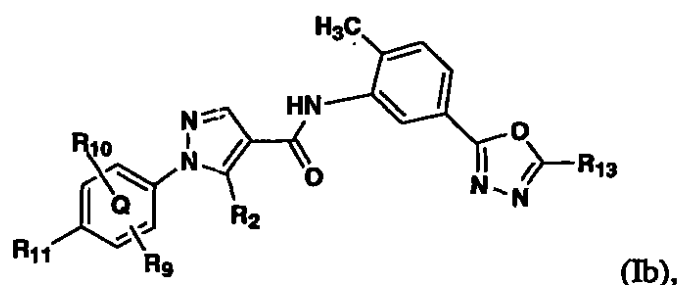
In yet another embodiment, there are provided compounds having the formula



wherein R_2 is as defined above, Q is phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl, and R_9 , R_{10} , and R_{11} are optional substituents as defined herein for aryl and/or heteroaryl, as well as pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, solvates, isomers, and/or hydrates thereof.

In yet another embodiment, compounds are provided having the formulae (Ia) and/or (Ic), above, wherein R_9 , R_{10} , and R_{11} are selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, $O(C_{1-4}$ alkyl), halogen, halo C_{1-4} alkyl, cyano, $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), and/or nitro; R_2 is selected from C_{1-4} alkyl, N -morpholinyl, NH_2 , and/or NR_7R_8 , wherein R_7 is hydrogen or C_{1-4} alkyl and R_8 is C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, or a C_{1-4} alkyl substituted with OH, methoxy, pyridyl, tetrahydrofuryl, $N(CH_3)_2$, imidazolyl, and/or N -morpholinyl.

Another aspect of the invention relates to compounds having the formula,

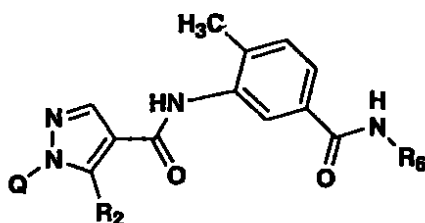


wherein R_2 is as defined above, Q is phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl, and R_9 , R_{10} , R_{11} , and R_{13} are optional substituents as defined herein for aryl and/or heteroaryl groups, as well as pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, solvates, isomers, and/or hydrates thereof.

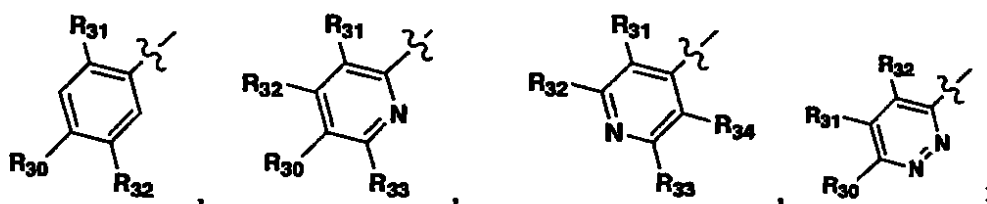
In another embodiment, there are provided compounds as immediately defined above wherein R_{13} is lower alkyl or phenyl, more preferably, wherein R_{13} is methyl.

- In another embodiment, compounds are provided having the formula (Ib), above, wherein R_9 , R_{10} , and R_{11} are selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, $O(C_{1-4}$ alkyl), halogen, halo C_{1-4} alkyl, cyano, $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), and/or nitro; R_2 is selected from C_{1-4} alkyl, N-morpholinyl, NH_2 , and/or NR_7R_8 , wherein R_7 is hydrogen or C_{1-4} alkyl and
- 5 R_8 is C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, or a C_{1-4} alkyl substituted with OH, methoxy, pyridyl, tetrahydrofuryl, $N(CH_3)_2$, imidazolyl, and/or N-morpholinyl.

In another embodiment, there are provided compounds having the formula,



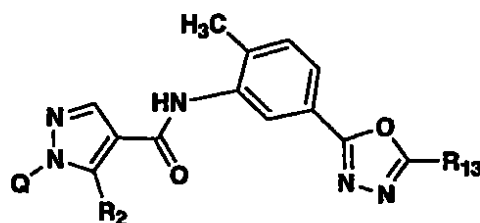
- 10 wherein R_2 and R_6 are as defined above for compounds of formula (Ia), and Q may be selected from,



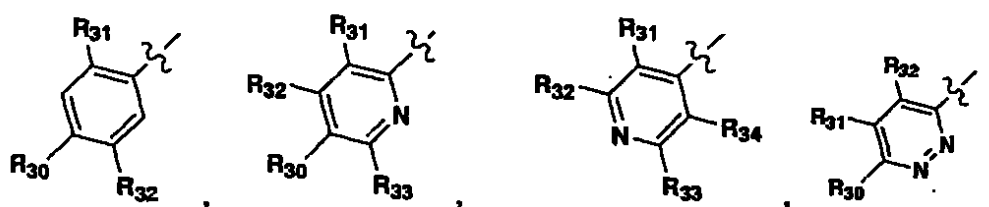
wherein R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} and R_{34} are selected from hydrogen, halogen, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{1-4} alkyl, $O(C_{1-4}$ alkyl), nitro, and/or SO_2CH_3 .

15

In yet another embodiment, there are provided compounds having the formula,



wherein R_2 , R_6 and R_{13} are as defined above for compounds of formula (Ib), and Q may be selected from,



wherein R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} and R_{34} are selected from hydrogen, halogen, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{1-4} alkyl, $O(C_{1-4}$ alkyl), nitro, and/or SO_2CH_3 .

- 5 In compounds of formula (Ia), (Ib), and/or (Ic), another embodiment involves compounds wherein R_2 is lower alkyl or amino, more preferably methyl or amino.

Further embodiments will be apparent to one skilled in the field upon considering the disclosure herein, including without limitation the various compounds and moieties thereof set forth in the schemes and examples below.

Utility

The compounds of the invention are inhibitors of p38 kinase, and in particular, isoforms p38 α and p38 β . Accordingly, compounds of formula (I) have utility in treating conditions associated with p38 kinase activity. Such conditions include diseases or disorders in which cytokine levels are modulated as a consequence of intracellular signaling via p38, and in particular, diseases that are associated with an overproduction of cytokines IL-1, IL-4, IL-8, and TNF- α . As used herein, the terms "treating" or "treatment" encompass responsive and/or prophylaxis measures addressed to the disease state and/or its symptoms, *e.g.*, measures designed to inhibit or delay the onset of the disease or disorder, achieve a full or partial reduction of the symptoms or disease state, and/or alleviate, lessen, or cure the disease and/or its symptoms. When reference is made herein to inhibition of "p-38 α/β kinase," this means that either or both p38 α and p38 β kinase are inhibited.

25 In view of their activity as inhibitors of p-38 α/β kinase, compounds of Formula (I) are useful in treating inflammatory diseases, autoimmune diseases, destructive bone disorders, proliferative disorders, angiogenic disorders, infectious

diseases, neurodegenerative diseases, viral diseases, and ischemia reperfusion conditions.

More particularly, the inventive compounds may be used to treat inflammatory diseases including, but not limited to, arthritis (*e.g.*, rheumatoid arthritis, lyme disease
5 arthritis, osteoarthritis, traumatic arthritis, rubella arthritis, psoriatic arthritis, gouty arthritis, and other arthritic conditions); glomerulonephritis, pancreatitis (acute or chronic), diabetes, diabetic retinopathy, macular degeneration, conjunctivitis, aplastic anemia, thrombocytopenia, gastritis, chronic thyroiditis, chronic active hepatitis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease,
10 cachexia (including cachexia secondary to infection, cancer, or heart disease), periodontal disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, keloid formation, pulmonary sarcoidosis, myasthenia gravis, inflammatory reaction induced by endotoxin, Reiter's syndrome, gout, acute synovitis, diseases characterized by massive neutrophil infiltration, ankylosing spondylitis, influenza, cerebral malaria,
15 silicosis, bone resorption disease, fever, myalgias due to infection, osteoporosis, multiple myeloma-related bone disorder, neurodegenerative disease caused by traumatic injury, and traumatic brain injury.

The inventive compounds may also be used to treat acute or chronic graft vs host reactions (*e.g.*, pancreatic islet allograft), acute or chronic transplant rejection
20 (*e.g.*, kidney, liver, heart, lung, pancreas, bone marrow, cornea, small bowel, skin allografts, skin homografts, heterografts, and/or cells derived from such organs), and skin conditions including, but not limited to scar tissue formation, eczema, atopic dermatitis, contact dermatitis, urticaria, scleroderma, scleraclerma, and psoriasis. The inventive compounds also may be used to treat allergies and respiratory
25 conditions, including asthma, acute respiratory distress syndrome, hayfever, allergic rhinitis, and any chronic pulmonary inflammatory disease such as chronic obstructive pulmonary disease. The compounds further may be used to treat steroid resistance in asthma and allergies.

Additionally, the inventive compounds may be used to treat inflammation
30 associated with autoimmune diseases including, but not limited to, systemic lupus erythematosus, Addison's disease, autoimmune polyglandular disease (also known as autoimmune polyglandular syndrome), and Grave's disease. The inventive

18

compounds may be used to infectious diseases such as sepsis, septic shock, Shigellosis, and *Helicobacter Pylori*.

The compounds may be used to treat viral diseases including herpes simplex type 1 (HSV-1), herpes simplex type 2 (HSV-2), cytomegalovirus, Epstein-Barr, human immunodeficiency virus (HIV), acute hepatitis infection (including hepatitis A, hepatitis B, and hepatitis C), HIV infection and CMV retinitis, AIDS, ARC or malignancy, and herpes.

The inventive compounds also may be used to treat angiogenic disorders including solid tumors, ocular neovascularization, and infantile haemangiomas.

10 In addition, p38 inhibitors of this invention inhibit the expression of inducible pro-inflammatory proteins such as prostaglandin endoperoxide synthase-2 (PGHS-2), also referred to as cyclooxygenase-2 (COX-2). Accordingly, additional conditions that may be treated with the inventive compounds include edema, analgesia and pain, such as neuromuscular pain, headache, pain caused by cancer or surgery, dental pain and arthritis pain. In view of their COX-2 inhibitory activity, the inventive compounds also may be used to treat cancer including without limitation epithelial cancer and adenocarcinoma.

20 Additionally, the compounds of this invention are useful to treat ischemia, including ischemia resulting from vascular occlusion, cerebral infarction, stroke, and related cerebral vascular diseases (including cerebrovascular accident and transient ischemic attack). Accordingly, the compounds may be used to treat myocardial infarction, coronary artery disease, non-Q wave MI, congestive heart failure, ventricular hypertrophy, cardiac arrhythmias, unstable angina, chronic stable angina, Prinzmetal's angina, high blood pressure, intermittent claudication, silent ischemia, cardiac hypertrophy, and peripheral occlusive arterial disease (*e.g.*, peripheral arterial disease, critical leg ischemia, prevention of amputation, and prevention of cardiovascular morbidity such as MI, stroke or death).

30 Additionally, in view of their activity in treating ischemia, the compounds of the invention may be useful to treat symptoms or consequences occurring from thrombosis, atherosclerosis, peripheral arterial disease, and thrombotic or thromboembolic symptoms or consequences associated with and/or caused by one or

more of the following: thromboembolic stroke (including that resulting from atrial fibrillation or from ventricular or aortic mural thrombus), venous thrombosis (including deep vein thrombosis), arterial thrombosis, cerebral thrombosis, pulmonary embolism, cerebral embolism, thrombophilia (e.g., Factor V Leiden, and
5 homocystinemia), coagulation syndromes and coagulopathies (e.g., disseminated intravascular coagulation), restenosis (e.g., following arterial injury induced endogenously or exogenously), atrial fibrillation, and ventricular enlargement (including dilated cardiac myopathy and heart failure). The compounds of the invention also may be used to treat symptoms or consequences of atherosclerotic
10 diseases and disorders, such as atherosclerotic vascular disease, atherosclerotic plaque rupture, atherosclerotic plaque formation, transplant atherosclerosis, and vascular remodeling atherosclerosis. The compounds of the invention further may be used to treat symptoms or consequences of thrombotic or thromboembolic conditions associated with cancer, surgery, inflammation, systematic infection, artificial surfaces
15 (such as stents, blood oxygenators, shunts, vascular access ports, vascular grafts, artificial valves, etc.), interventional cardiology such as percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), immobility, medication (such as oral contraceptives, hormone replacement therapy, and heparin), pregnancy and fetal loss, and diabetic complications including retinopathy, nephropathy, and neuropathy.

20 The compounds of the present invention may be used for the preservation of tissue, for example, the preservation of tissue as relates to organ transplantation and surgical manipulation. The compounds may be used to treat diseases or disorders in other tissues or muscles that are associated with ischemic conditions and/or to enhance the strength or stability of tissue and muscles. For example, the compounds
25 may be used to treat muscle cell damage and necrosis and/or to enhance athletes' performance.

Additional diseases and disorders that may be treated with the inventive compounds include irritable bowel syndrome, leukemia, CNS disorders associated with cerebral ischemia, such as cerebral infarction, cerebral edema and the like, and
30 diseases associated with proliferation of smooth muscle cells, mesangial cells, and fibroblasts. Such diseases include renal fibrosis, hepatic fibrosis, prostate hypertrophy, and pulmonary fibrosis.

The inventive compounds also may be used to treat veterinary viral infections, such as lentivirus infections, including, but not limited to, equine infectious anemia virus; or retro virus infections, including feline immunodeficiency virus, bovine immunodeficiency virus, and canine immunodeficiency virus.

5 When the terms "p38 associated condition" or "p38 associated disease or disorder" are used herein, each is intended to encompass all of the conditions identified above as if repeated at length, as well as any other condition that is modulated by p38 kinase activity.

10 The present invention thus provides methods for treating such conditions, comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of at least one compound of Formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt, hydrate, or prodrug thereof. The methods of treating p38 kinase-associated conditions may comprise administering compounds of Formula (I) alone or in combination with each other and/or other suitable therapeutic agents such as anti-inflammatory drugs,
15 antibiotics, anti-viral agents, anti-oxidants, cholesterol/lipid lowering agents, anti-tumor agents including antiproliferative agents, and agents used to treat ischemia.

Examples of suitable other anti-inflammatory agents with which the inventive compounds may be used include aspirin, cromolyn, nedocromil, theophylline, zileuton, zafirlukast, monteleukast, pranleukast, indomethacin, and lipoxygenase
20 inhibitors; non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) (such as ibuprofen and naproxin); TNF- α inhibitors (such as tenidap and rapamycin or derivatives thereof), or TNF- α antagonists (*e.g.*, infliximab, enbrel, D2E7, OR1384), cytokine modulators (*e.g.* TNF-alpha converting enzyme [TACE] inhibitors, Interleukin-1 converting enzyme (ICE) inhibitors, Interleukin-1 receptor antagonists), prednisone,
25 dexamethasone, Enbrel®, cyclooxygenase inhibitors (*i.e.*, COX-1 and/or COX-2 inhibitors such as Naproxen®, Celebrex®, or Vioxx®), CTLA4-Ig agonists/antagonists (LEA29Y), CD40 ligand antagonists, IMPDH inhibitors (such as mycophenolate [CellCept®] and VX-497), integrin antagonists, alpha-4 beta-7 integrin antagonists, cell adhesion inhibitors, interferon gamma antagonists, ICAM-1,
30 prostaglandin synthesis inhibitors, budesonide, clofazimine, CNI-1493, CD4 antagonists (*e.g.*, priliximab), other p38 mitogen-activated protein kinase inhibitors,

protein tyrosine kinase (PTK) inhibitors, IKK inhibitors, therapies for the treatment of irritable bowel syndrome (*e.g.*, Zelmac®, Zelnorm®, and Maxi-K® openers such as those disclosed in U.S. Patent No. 6,184,231 B1), or other NF- κ B inhibitors (such as calphostin, CSAIDs, and quinoxalines as disclosed in US Pat. No. 4,200,750);
5 corticosteroids (such as beclomethasone, triamcinolone, budesonide, fluticasone, flunisolide, dexamethasone, prednisone, and dexamethasone); disassociated steroids; chemokine receptor modulators (including CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, and CXCR2 receptor antagonists); secretory and cytosolic phospholipase A2 inhibitors, VLA4 antagonists, glucocorticoids, salicylates, nitric oxide, and other immunosuppressants;
10 and nuclear translocation inhibitors, such as deoxyspergualin (DSG).

To treat pain, the inventive compounds may be used in combination with aspirin, NSAIDs, or with 5-HT₁ receptor agonists such as buspirone, sumatriptan, eletriptan or rizatriptan.

Examples of suitable antibiotics with which the inventive compounds may be
15 used include β -lactams (*e.g.*, penicillins, cephalosporins and carbopenams); β -lactam and lactamase inhibitors (*e.g.*, augamentin); aminoglycosides (*e.g.*, tobramycin and streptomycin); macrolides (*e.g.*, erythromycin and azithromycin); quinolones (*e.g.*, cipro and tequin); peptides and depeptides (*e.g.* vancomycin, synergid and daptomycin) metabolite-based anti-biotics (*e.g.*, sulfonamides and trimethoprim);
20 polyring systems (*e.g.*, tetracyclins and rifampins); protein synthesis inhibitors (*e.g.*, zyvox, chlorphenicol, clindamycin, etc.); and nitro-class antibiotics (*e.g.*, nitrofurans and nitroimidazoles).

Examples of suitable antiviral agents for use with the inventive compounds include nucleoside-based inhibitors, protease-based inhibitors, and viral-assembly
25 inhibitors.

Examples of suitable anti-osteoporosis agents for use in combination with the compounds of the present invention include alendronate, risedronate, PTH, PTH fragment, raloxifene, calcitonin, RANK ligand antagonists, calcium sensing receptor antagonists, TRAP inhibitors, selective estrogen receptor modulators (SERM) and
30 AP-1 inhibitors.

Examples of suitable anti-oxidants for use in combination with the compounds of the present invention include lipid peroxidation inhibitors such as probucol, BO-653, Vitamin A, Vitamin E, AGI-1067, and α -lipoic acid.

A further use of the compounds of this invention is in combination with
5 steroidal or non-steroidal progesterone receptor agonists ("PRA"), such as levonorgestrel, medroxyprogesterone acetate (MPA).

The inventive compounds also may be used in combination with anti-diabetic agents, such as biguanides (*e.g.* metformin), glucosidase inhibitors (*e.g.* acarbose), insulins (including insulin secretagogues or insulin sensitizers), meglitinides (*e.g.*
10 repaglinide), sulfonylureas (*e.g.*, glimepiride, glyburide and glipizide), biguanide/glyburide combinations (*e.g.*, glucovance), thiozolidinediones (*e.g.* troglitazone, rosiglitazone and pioglitazone), PPAR-alpha agonists, PPAR-gamma agonists, PPAR alpha/gamma dual agonists, SGLT2 inhibitors, inhibitors of fatty acid binding protein (aP2) such as those disclosed in U.S. Serial No. 09/519,079 filed
15 March 6, 2000 and assigned to the present assignee, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), glucagon phosphorylase, and dipeptidyl peptidase IV (DP4) inhibitors.

In addition, the compounds may be used with agents that increase the levels of cAMP or cGMP in cells for a therapeutic benefit. For example, the compounds of the invention may have advantageous effects when used in combination with
20 phosphodiesterase inhibitors, including PDE1 inhibitors (such as those described in Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 40, pp. 2196-2210 [1997]), PDE2 inhibitors, PDE3 inhibitors (such as revizinone, pimobendan, or olprinone), PDE4 inhibitors (such as rolipram, cilomilast, or piclamilast), PDE7 inhibitors, or other PDE inhibitors such as dipyridamole, cilostazol, sildenafil, denbutyline, theophylline (1,2-
25 dimethylxanthine), ARIFLO™ (*i.e.*, cis-4-cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]cyclohexane-1-carboxylic acid), arofyline, roflumilast, C-11294A, CDC-801, BAY-19-8004, cipamfylline, SCH351591, YM-976, PD-189659, mesiopram, pumafentrine, CDC-998, IC-485, and KW-4490.

The inventive compounds may also be useful in combination with anticancer
30 strategies and chemotherapies such as taxol and/or cisplatin. The compounds may be

used in conjunction with antitumor agents such as paclitaxel, adriamycin, epithilones, cisplatin, and carboplatin.

In view of their usefulness in treating ischemia, the inventive compounds may be used in combination with agents for inhibiting F_1F_0 -ATPase, including efrapeptin, oligomycin, autovertin B, azide, and compounds described in US patent application Serial No. 10/315,818, filed December 10, 2001 and assigned to the present assignee; -alpha- or beta- adrenergic blockers (such as propranolol, nadolol, carvedilol, and prazosin), or - β -adrenergic agonists (such as albuterol, terbutaline, formoterol, salmeterol, bitolterol, pilbuterol, and fenoterol); antianginal agents such as nitrates, for example, sodium nitrates, nitroglycerin, isosorbide mononitrate, isosorbide dinitrate, and nitrovasodilators; antiarrhythmic agents including Class I agents (such as propafenone); Class II agents (propranolol); Class III agents (such as sotalol, dofetilide, amiodarone, azimilide and ibutilide); Class IV agents (such as diltiazem and verapamil); K^+ channel modulators such as I_{ACh} inhibitors and inhibitors of the K_v1 subfamily of K^+ channel openers such as $I_{K_{Kr}}$ inhibitors (*e.g.*, compounds disclosed in U.S. Application Serial No. 09/729,731, filed December 5, 2000); and gap-junction modulators such as connexions; anticoagulant or antithrombotic agents including aspirin, warfarin, ximelagtran, low molecular weight heparins (such as lovenox, enoxaparain, and dalteparin), anti-platelet agents such as GPIIb/GPIIIa blockers, (*e.g.*, abciximab, eptifibatide, and tirofiban), thromboxane receptor antagonists (*e.g.*, ifetroban), $P2Y_1$ and $P2Y_{12}$ antagonists (*e.g.*, clopidogrel, ticlopidine, CS-747, and aspirin/clopidogrel combinations), and Factor Xa inhibitors (*e.g.*, fondaparinux); and diuretics such as sodium-hydrogen exchange inhibitors, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, flumethiazide, hydroflumethiazide, bendroflumethiazide, methylchlorothiazide, trichloromethiazide, polythiazide, benzthiazide, ethacrynic acid tricrynafen, chlorthalidone, furosemide, musolimine, bumetanide, triamtrenene, and amiloride.

Additionally, the inventive compounds may be used in combination with lipid profile modulators and antiatherosclerotic agents including HMG-CoA reductase inhibitors (*e.g.*, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, AZ4522, itavastatin [Nissan/Kowa]), ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatin, atavastatin or visastatin), pravachol, squalene synthetase inhibitors, fibrates, bile acid sequestrants

(such as questran), niacin and niacin/statin combinations, lipooxygenase inhibitors, ileal Na⁺/bile acid cotransporter inhibitors, ACAT1 inhibitors, ACAT2 inhibitors, dual ACAT1/2 inhibitors, microsomal triglyceride transport protein inhibitors (such as disclosed in U.S. Patent Nos. 5,739,135, 5,712,279 and 5,760,246), cholesterol
5 absorption inhibitors (such as Zetia®), cholesterol ester transfer protein inhibitors (e.g., CP-529414), PPAR-delta agonists, PPAR-alpha agonists, dual PPAR-alpha/delta agonists, LXR-alpha agonists, LXR-beta agonists, LXR dual alpha/beta agonists, and SCAP modulators.

The combination of the inventive compounds with other therapeutic agents
10 may prove to have additive and synergistic effects. The combination may be advantageous to increase the efficacy of the administration or decrease the dosage to reduce possible side-effects.

The above other therapeutic agents, when employed in combination with the compounds of the present invention, may be used, for example, in those amounts
15 indicated in the Physicians' Desk Reference (PDR) or as otherwise determined by one of ordinary skill in the art. In the methods of the present invention, such other therapeutic agent(s) may be administered prior to, simultaneously with, or following the administration of the inventive compounds.

The present invention also provides pharmaceutical compositions capable of
20 treating p38-kinase associated conditions, including TNF- α , IL-1, and/or IL-8 mediated conditions, as described above. The inventive compositions may contain other therapeutic agents as described above. Pharmaceutical compositions may be formulated by employing conventional solid or liquid vehicles or diluents, as well as pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration
25 (e.g., excipients, binders, preservatives, stabilizers, flavors, etc.) according to techniques such as those well known in the art of pharmaceutical formulations.

The compounds of Formula (I) may be administered by any means suitable for the condition to be treated, which may depend on the need for site-specific treatment or quantity of drug to be delivered. Topical administration is generally preferred for
30 skin-related diseases, and systematic treatment preferred for cancerous or pre-cancerous conditions, although other modes of delivery are contemplated. For

example, the compounds may be delivered orally, such as in the form of tablets, capsules, granules, powders, or liquid formulations including syrups; topically, such as in the form of solutions, suspensions, gels or ointments; sublingually; buccally; parenterally, such as by subcutaneous, intravenous, intramuscular or intrasternal
5 injection or infusion techniques (*e.g.*, as sterile injectable aq. or non-aq. solutions or suspensions); nasally such as by inhalation spray; topically, such as in the form of a cream or ointment; rectally such as in the form of suppositories; or liposomally. Dosage unit formulations containing non-toxic, pharmaceutically acceptable vehicles or diluents may be administered. The compounds may be administered in a form
10 suitable for immediate release or extended release. Immediate release or extended release may be achieved with suitable pharmaceutical compositions or, particularly in the case of extended release, with devices such as subcutaneous implants or osmotic pumps.

Exemplary compositions for topical administration include a topical carrier
15 such as PLASTIBASE® (mineral oil gelled with polyethylene).

Exemplary compositions for oral administration include suspensions which may contain, for example, microcrystalline cellulose for imparting bulk, alginic acid or sodium alginate as a suspending agent, methylcellulose as a viscosity enhancer, and sweeteners or flavoring agents such as those known in the art; and immediate release
20 tablets which may contain, for example, microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, starch, magnesium stearate and/or lactose and/or other excipients, binders, extenders, disintegrants, diluents and lubricants such as those known in the art. The inventive compounds may also be orally delivered by sublingual and/or buccal administration, *e.g.*, with molded, compressed, or freeze-dried tablets. Exemplary
25 compositions may include fast-dissolving diluents such as mannitol, lactose, sucrose, and/or cyclodextrins. Also included in such formulations may be high molecular weight excipients such as celluloses (AVICEL®) or polyethylene glycols (PEG); an excipient to aid mucosal adhesion such as hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), sodium carboxymethyl cellulose (SCMC),
30 and/or maleic anhydride copolymer (*e.g.*, GANTREZ®); and agents to control release such as polyacrylic copolymer (*e.g.*, CARBOPOL 934®). Lubricants, glidants,

flavors, coloring agents and stabilizers may also be added for ease of fabrication and use.

Exemplary compositions for nasal aerosol or inhalation administration include solutions which may contain, for example, benzyl alcohol or other suitable
5 preservatives, absorption promoters to enhance absorption and/or bioavailability, and/or other solubilizing or dispersing agents such as those known in the art.

Exemplary compositions for parenteral administration include injectable solutions or suspensions which may contain, for example, suitable non-toxic, parenterally acceptable diluents or solvents, such as mannitol, 1,3-butanediol, water,
10 Ringer's solution, an isotonic sodium chloride solution, or other suitable dispersing or wetting and suspending agents, including synthetic mono- or diglycerides, and fatty acids, including oleic acid.

Exemplary compositions for rectal administration include suppositories which may contain, for example, suitable non-irritating excipients, such as cocoa butter,
15 synthetic glyceride esters or polyethylene glycols, which are solid at ordinary temperatures but liquefy and/or dissolve in the rectal cavity to release the drug.

The effective amount of a compound of the present invention may be determined by one of ordinary skill in the art, and includes exemplary dosage amounts for a mammal of from about 0.05 to 100 mg/kg of body weight of active compound
20 per day, which may be administered in a single dose or in the form of individual divided doses, such as from 1 to 4 times per day. It will be understood that the specific dose level and frequency of dosage for any particular subject may be varied and will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound,
25 the species, age, body weight, general health, sex and diet of the subject, the mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, and severity of the particular condition. Preferred subjects for treatment include animals, most preferably mammalian species such as humans, and domestic animals such as dogs, cats, horses, and the like. Thus, when the term "patient" is used herein, this term is intended to
30 include all subjects, most preferably mammalian species, that are affected by mediation of p38 enzyme levels.

Compounds of within the scope of formula (I) may be tested for activity as inhibitors of p38 α / β enzymes and TNF- α using the assays described below, or variations thereof that are within the level ordinary skill in the art. Compounds described in the examples herein have shown surprisingly advantageous activity as

5 kinase inhibitors, particularly inhibitors of p38 α / β enzymes.

Biological Assays

Generation of p38 Kinases

10 cDNAs of human p38 α , β and γ isozymes are cloned by PCR. These cDNAs can be subcloned in the pGEX expression vector (Pharmacia). GST-p38 fusion protein is expressed in *E. Coli* and purified from bacterial pellets by affinity chromatography using glutathione agarose. p38 fusion protein is activated by incubating with constitutively active MKK6. Active p38 is separated from MKK6 by

15 affinity chromatography. Constitutively active MKK6 is generated according to Raingeaud *et al.* [*Mol. Cell. Biol.*, 1247-1255 (1996)].

TNF- α Production by LPS-Stimulated PBMCs

Heparinized human whole blood is obtained from healthy volunteers.

20 Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) are purified from human whole blood by Ficoll-Hypaque density gradient centrifugation and resuspended at a concentration of 5×10^6 /ml in assay medium (RPMI medium containing 10% fetal bovine serum). 50 μ l of cell suspension is incubated with 50 μ l of test compound (4X concentration in assay medium containing 0.2% DMSO) in 96-well tissue culture plates for 5 minutes

25 at RT. 100 μ l of LPS (200 ng/ml stock) is then added to the cell suspension and the plate is incubated for 6 hours at 37°C. Following incubation, the culture medium is collected and stored at -20°C. TNF- α concentration in the medium is quantified using a standard ELISA kit (Pharmingen-San Diego, CA). Concentrations of TNF- α and IC₅₀ values for test compounds (concentration of compound that inhibited LPS-

30 stimulated TNF- α production by 50%) are calculated by linear regression analysis.

p38 Assay

27
23

The assays are performed in V-bottomed 96-well plates. The final assay volume is 60 μ l prepared from three 20 μ l additions of enzyme, substrates (MBP and ATP) and test compounds in assay buffer (50 mM Tris pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 50 mM NaCl and 1 mM DTT). Bacterially expressed, activated p38 is pre-incubated with test compounds for 10 min. prior to initiation of reaction with substrates. The reaction is incubated at 25°C for 45 min. and terminated by adding 5 μ l of 0.5 M EDTA to each sample. The reaction mixture is aspirated onto a pre-wet filtermat using a Skatron Micro96 Cell Harvester (Skatron, Inc.), then washed with PBS. The filtermat is then dried in a microwave oven for 1 min., treated with MeltiLex A scintillation wax (Wallac), and counted on a Microbeta scintillation counter Model 1450 (Wallac). Inhibition data are analyzed by nonlinear least-squares regression using Prizm (GraphPadSoftware). The final concentration of reagents in the assays are ATP, 1 μ M; [γ -³³P]ATP, 3 nM; MBP (Sigma, #M1891), 2 μ g/well; p38, 10 nM; and DMSO, 0.3%.

15

TNF- α Production by LPS-Stimulated Mice

Mice (Balb/c female, 6-8 weeks of age, Harlan Labs; n=8/treatment group) are injected intraperitoneally with 50ug/kg lipopolysaccharide (LPS; *E coli* strain 0111:B4, Sigma) suspended in sterile saline. Ninety minutes later, mice are sedated by CO₂:O₂ inhalation and a blood sample was obtained. Serum is separated and analyzed for TNF-alpha concentrations by commercial ELISA assay per the manufacturer's instructions (R&D Systems, Minneapolis, MN).

Test compounds are administered orally at various times before LPS injection. The compounds are dosed either as suspensions or as solutions in various vehicles or solubilizing agents.

25

Abbreviations

For ease of reference, the following abbreviations are employed herein, including the methods of preparation and Examples that follow:

30 Ph = phenyl

Bz = benzyl

t-Bu = tertiary butyl

- Me = methyl
Et = ethyl
Pr = propyl
n-propyl or n-Pr = straight chain propyl
- 5 Iso-P, iPr, iso-Pr = isopropyl
MeOH = methanol
EtOH = ethanol
EtOAc = ethyl acetate
Boc = tert-butyloxycarbonyl
- 10 BOP = benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate
DCM = dichloromethane
DCE = 1,2-dichloroethane
DIPEA = diisopropylethylamine
DMF = N, N-dimethyl formamide
- 15 DMF-DMA = N, N-dimethyl formamide dimethyl acetal
DMSO = dimethyl sulfoxide
DPPA = diphenylphosphoryl azide
EDC or EDCI = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
HATU = O-(7-Azabenzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronim
- 20 hexafluorophosphate
HOBt = 1-hydroxybenzotriazole hydrate
IPA = isopropanol (isopropyl alcohol)
KOH = potassium hydroxide
K₂CO₃ = potassium carbonate
- 25 POCl₃ = phosphorous oxychloride
m-CPBA = m-chloroperbenzoic acid
NaH = sodium hydride
NaOH = sodium hydroxide
p-TsOH = p-toluenesulfonic acid
- 30 Pd = palladium
Pd/C = palladium on carbon
TFA = trifluoroacetic acid



THF = tetrahydrofuran

min = minute(s)

h or hr = hour(s)

L = liter

5 mL = milliliter

μ L = microliter

g = gram(s)

mg = milligram(s)

mol = moles

10 mmol = millimole(s)

meq = milliequivalent

RT or rt = room temperature

ret. t. = HPLC retention time (minutes)

sat or sat'd = saturated

15 aq. = aqueous

TLC = thin layer chromatography

HPLC = high performance liquid chromatography

RP HPLC = reverse phase HPLC

Prep HPLC = preparative reverse phase HPLC

20 LC/MS = high performance liquid chromatography/mass spectrometry

MS = mass spectrometry

NMR = nuclear magnetic resonance

mp = melting point

25 **HPLC Conditions:**

YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm Ballistic column, 4 mL/min flow rate, 4 min. linear

gradient elution (Start solvent %B = 0; Final solvent %B = 100), solvent A = 10%

MeOH / 90% H₂O / 0.2% H₃PO₄. Solvent B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.2% H₃PO₄.

30 When superscript ^a is used, this is intended to refer to the following conditions.

Column: Phenomenex 4.6 x 30 mm; Flow rate: 5 mL/min; Gradient time: 2 min with

1 min hold; Detection wave length: 220 nm; Starting solvent: 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; and Final solvent: 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA.

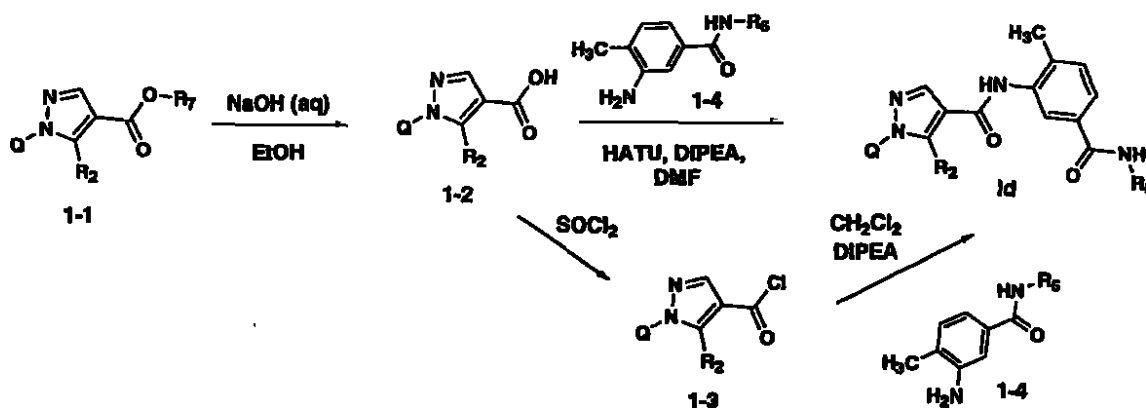
For the oxadiazolyl examples (Examples Nos. 82-88), HPLC retention times were
5 determined using a YMC S5 ODS 4.6 mm x 50 mm Ballistic chromatography column
with a 4 minute total gradient elution time and a flow rate of 4 mL/minute. The
elution gradient uses 100% of solvent A and gradually increases to 100% of solvent B
over the 4 min elution time (solvent A = 10% methanol/90% water/0.2% phosphoric
acid and solvent B = 90% methanol/10% water/0.2% phosphoric acid). Eluted
10 products were detected using a uv detector at a wavelength of 220 nm.

Microwave Chemistry: Microwave reactions were performed using the
commercially available Smith Synthesizer from Personal Chemistry. This reactor
allows for precise control over reaction temperatures and times and greater than
15 atmospheric pressures.

Methods of Preparation

Compounds of Formula (I) may be prepared according to the following
Schemes and the knowledge of one skilled in the art. Variables in the schemes (e.g.,
20 Q, R₂-R₁₁) are as defined in the claims below. Solvents, temperatures, pressures, and
other reaction conditions may readily be selected by one of ordinary skill in the art.

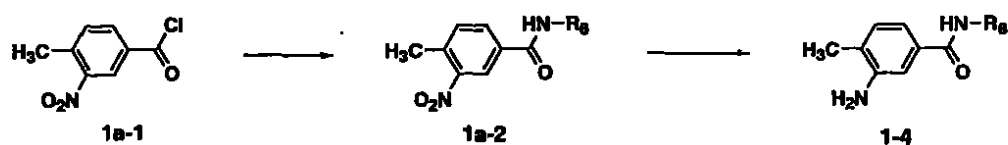
Scheme 1



Compounds of formula (I) having the structure (Id) can be prepared according to Scheme 1. Substituted pyrazoles (1-1) are either commercially available or can be prepared according to literature procedures and/or as described herein. *See, e.g.,* Europ. J. Org. Chem., 17, 2913-2920 (2002); WO 01/46172; Heterocycles, 53, 2775-2780 (2000); J. Heterocyclic Chem., 37, 175-180 (2000); Nippon Kagaku Kaishi, 10, 1144-1147 (1992); Pakistan J. Scientific and Industrial Research, 30, 1-4 (1987); J. Heterocyclic Chem., 16, 657-660 (1979); J. Org. Chem., 21, 1240 (1956); and Joule et. al., Heterocyclic Chemistry, 3d edition, Chapter 22. Each of the foregoing literature references is incorporated herein by reference to the extent they disclose methods for making substituted pyrazoles (1-1) and/or other starting materials and/or reaction conditions useful for making compounds of formula (I) herein.

Hydrolysis of (1-1) gives the corresponding pyrazole acids (1-2), which can be coupled with aniline (1-4) or its salt form (such as HCl) to give compounds (Id) under standard amide coupling conditions. Alternatively, the carboxylic acid moiety of (1-2) can be converted to the acid chloride (1-3), which reacts directly with benzamide (1-4) in solvents such as DCM in the presence of DIPEA (or other bases) to afford (Id). Benzamide compounds may be commercially available and/or can be prepared applying methods described in the literature, or as described below in Schemes 1a and 1b.

Scheme 1a



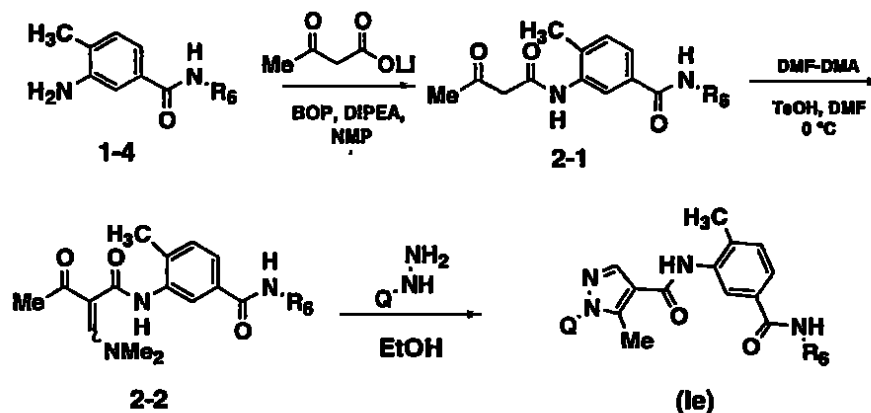
Compound (1-4) can be prepared as outlined in Scheme 1a by 1) reacting a 3-nitro-benzoyl chloride (1a-1) (which is commercially available or can be prepared by one skilled in the art) and an amine H₂N-R₆ in CH₂Cl₂ to give a nitro intermediate (1a-2); and 2) reducing (1a-2) under conditions such as hydrogen gas and a catalyst in a solvent to afford aniline(1-4). Its salt form can be prepared by reacting (1-4) with an appropriate acid (e.g., HCl).

Scheme 1b

5

Alternatively, Compound (1-4) can be prepared as outlined in Scheme 1b, by reacting a 3-amino-benzoic acid (1b-1) (which is commercially available or can be prepared by one skilled in the art) with the amine H₂N-R₆ in the presence of a coupling agent, such as EDC/HOBT, in a suitable solvent. Its salt form can be prepared by reacting (1-4) with an appropriate acid (e.g., HCl).

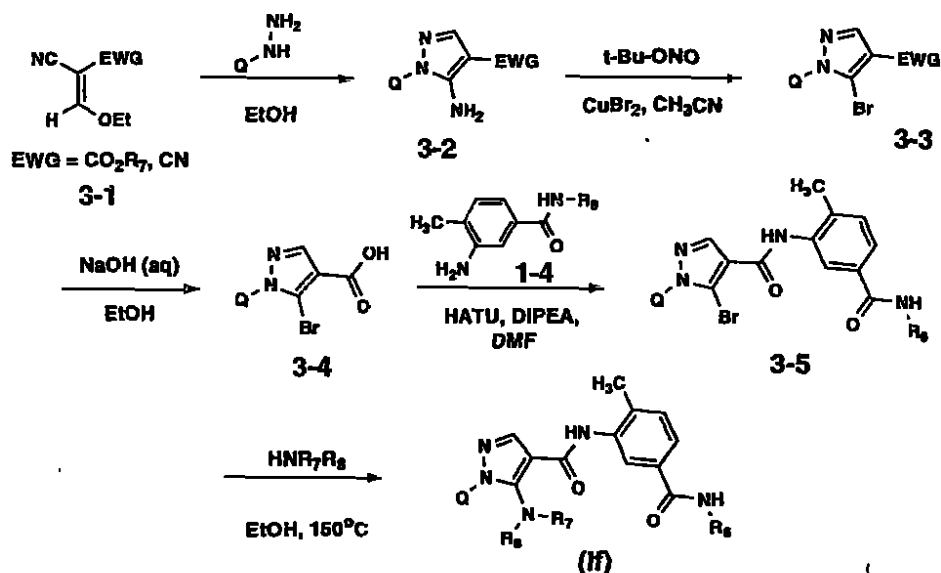
10

Scheme 2

15

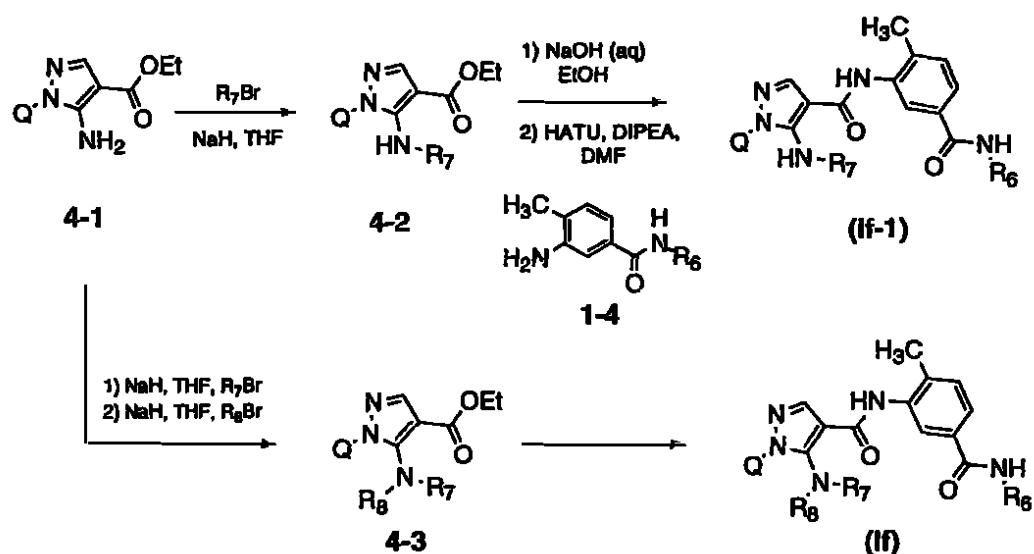
Compounds having the formula (Ie) can be made as shown in Scheme 2. BOP coupling of aniline (1-4) with lithium acetoacetate gives compound (2-1), which can be reacted with DMF-DMA to give compound (2-2). Compound (2-2) can then be reacted with hydrazines to afford compound (Ie).

20

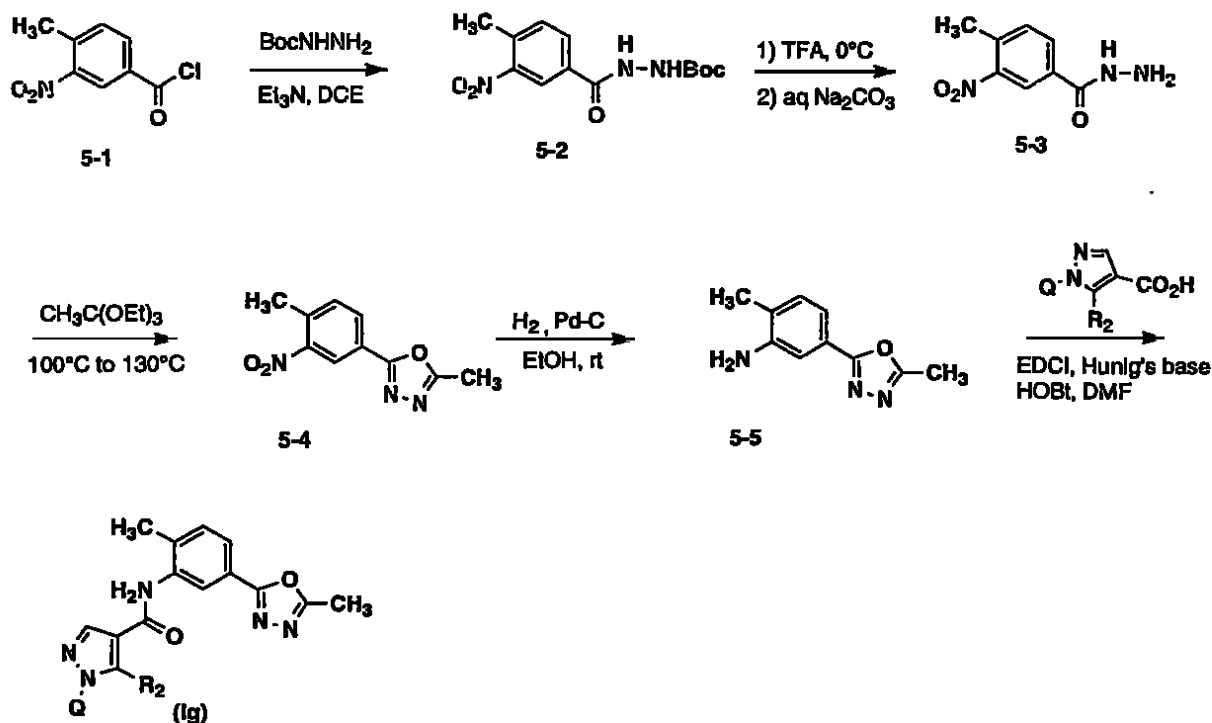
Scheme 3

- Pyrazoles bearing halo (intermediates), amino, or alkylamino substitution at C5 (the R_2 position as recited in the appended claims) can be prepared according to Scheme 3. Reaction of compound (3-1) (such as 2-ethoxymethylene-malononitrile or 2-cyano-3-ethoxy-acrylic acid ethyl ester) with hydrazines gives pyrazoles (3-2), where the C4 position is substituted by a electron withdrawing group (EWG) such as nitrile, methyl or ethyl ester. Conversion of the C5-amino group to the C5-bromo group can be accomplished through reaction with $t\text{BuONO}$ and copper (II) bromide. Hydrolysis of the ester or nitrile to the carboxylic acid, followed by amide bond formation, such as through reaction with HATU and the aniline (1-4), gives compound (3-5). Substitution of the bromide with nucleophiles (carbon, oxygen, sulfur, but in particular nitrogen-based nucleophiles) can be accomplished. Reaction of compounds (3-5) with primary or secondary amines in EtOH at elevated temperature and pressure, under microwave irradiation gives amino-substituted pyrazoles (If).

Scheme 4

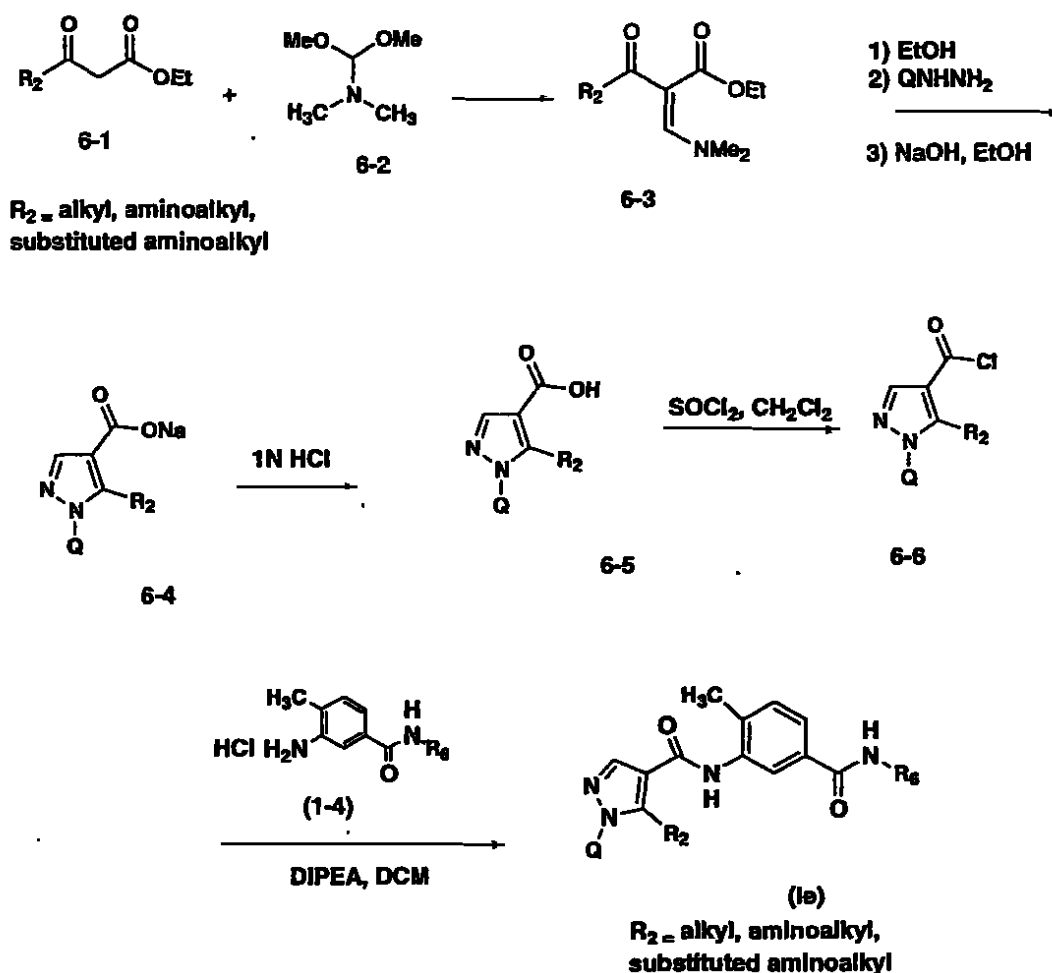


C5-amino substituted pyrazoles can alternately be prepared as shown in Scheme 4. Aminopyrazoles (**4-1**) (generally prepared according to Scheme 3) can be mono- or bis-alkylated through the reaction with alkyl halides (such as ethyl bromide) in the presence of a suitable base (such as NaH) to afford (**4-2**) or (**4-3**). Hydrolysis of the ester, followed by amide bond formation, such as through HATU coupling with (**1-4**), leads to the C5-alkylamino substituted pyrazoles (**If**) or (**If-1**)

Scheme 5

- 5 Compounds of formula (Ig) can be prepared from commercially-available compound (5-1) as depicted in Scheme 5. Compound (5-1) can be reacted with *tert*-butyl carbazate in an organic solvent, such as DCE, in the presence of a base, such as triethylamine, to afford compound (5-2). Compound (5-2) can be reacted with an acid, such as TFA, and neutralized with a base, such as aqueous sodium carbonate, to
- 10 afford compound (5-3). Formation of the oxadiazole can be accomplished by heating compound (5-3) in triethyl orthoacetate to afford compound (5-4) that can be reduced with hydrogen in the presence of a suitable catalyst, such as palladium on carbon, in a solvent, such as EtOH, to afford compound (5-5). Compound (5-5) can then be coupled to carboxylic acid (6) in a solvent such as DMF to provide compound (Ig). It
- 15 should be understood from the foregoing that in Schemes 1-4 and 6-8 herein, the oxadiazolyl-substituted aniline compound of formula (5-5) can be substituted for the aniline of formula (1-4) and reacted with carboxylic acid pyrazoles, as in Schemes 1, 3 and 4, and/or treated as shown in the Schemes 2 and 8, to provide compounds of formula (I) and/or precursors thereof.

Scheme 6



5

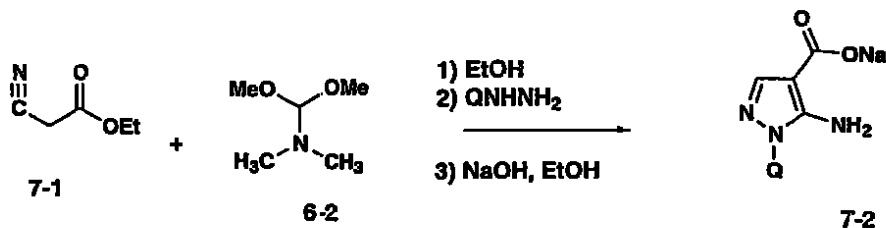
10

15

Scheme 6 shows a process for making compounds of formula (Ie), wherein R₂ is alkyl, aminoalkyl, or substituted aminoalkyl. Ethylacetoacetate (6-1), for example, ethyl 3-oxobutanoate, can be reacted with methanamine, such as dimethoxy-N-N-dimethylmethanamine (6-2) in solvent to provide intermediate compound (6-3), which when reacted with an appropriate hydrazine, such as, for example, phenylhydrazine, pyridylhydrazine, etc., followed by addition of sodium hydroxide, provides intermediate sodium salt of formula (6-4). Reaction of sodium salt with acid such as HCl provides carboxylic acid of formula (6-5). The carboxylic acid can then be converted to the acid chloride upon reaction with sulfuryl chloride (see also scheme 1), in solvents such as DCM to provide compounds (6-6), which react with benzamide hydrochloride (1-4) (or alternatively compounds 5-5 as in scheme 5), in solvents such

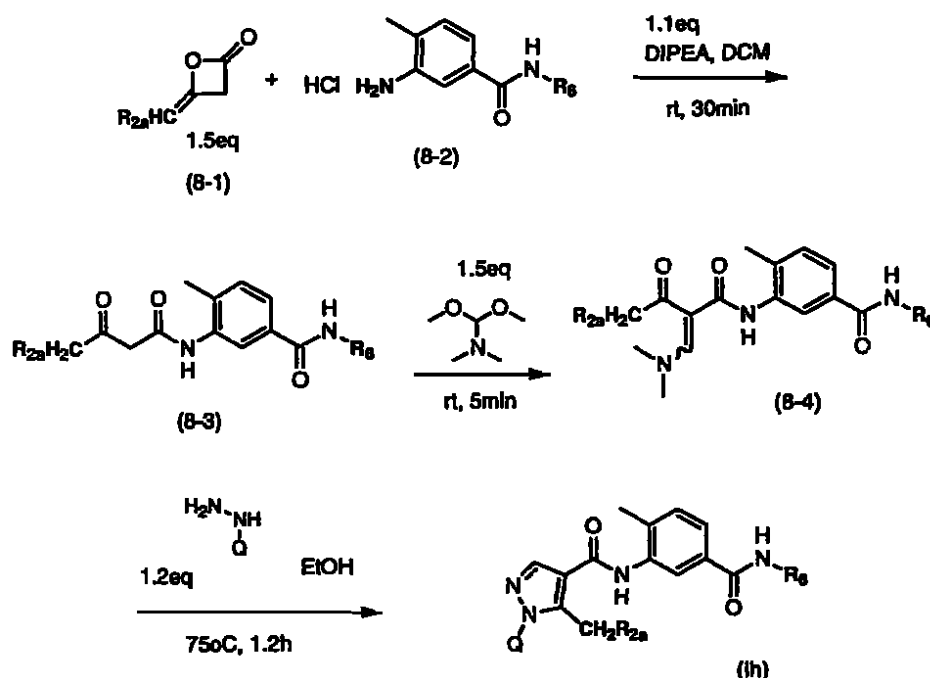
as DCM in the presence of base such as DIPEA to provide compounds having the formula (Ie). (See also Examples 11-12, *infra*).

Scheme 7



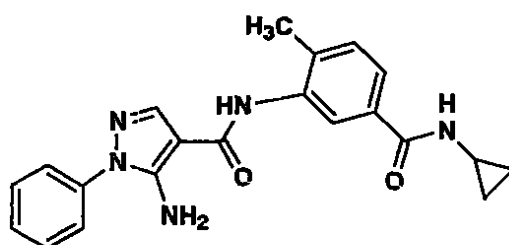
Scheme 7 reflects an alternate process following the general schematic of Scheme 6, but wherein R₂ is a directly-linked amine group, i.e., cyano compound 7-1 is reacted with methanamine, such as dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (6-2) in solvent, followed by an appropriate hydrazine, such as, for example, phenylhydrazine, pyridylhydrazine, etc., in solvent, such as ethanol, followed by addition of sodium hydroxide, to provides intermediate sodium salt of formula (7-2). The amino group of compound (7-2) which can be further elaborated to an alkylamine or substituted amine group R₂, applying principles known in the field, and/or compound (7-2) can be incorporated into other schemes and processes disclosed herein. One skilled in the field will appreciate whether use of amine-protecting groups for the amine of compound (7-2) may be appropriate given other reagents.

Scheme 8

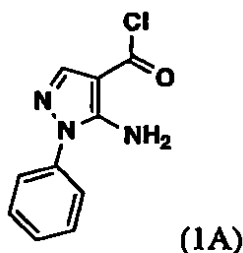


Diketene (8-1), wherein R_{2a} is hydrogen, alkyl, cycloamino, aminoalkyl (preferably wherein R_{2a} is hydrogen), and 3-amino-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide hydrochloride can be reacted with DIPEA in DCM at RT to provide compounds (8-3). Addition of DMF-DMA at RT and removal of DCM provides compounds (8-4), which upon reaction with appropriate hydrazine ($QNHNH_2$), such as optionally-substituted phenylhydrazine, pyridylhydrazine, etc., in solvent such as EtOH, provides compounds of formula (Ih) wherein R_{2a} is as defined above, preferably hydrogen.

In addition, other compounds of formula (I) may be prepared using procedures generally known to those skilled in the art. In particular, the following examples provide additional methods for the preparation of the compounds of this invention. The invention will now be further described by the following working examples, which are non-limiting exemplary embodiments of the invention. HPLC purifications were done on C18 reverse phase (RP) columns using water MeOH mixtures and TFA as buffer solution. These examples are illustrative rather than limiting. There may be other embodiments that fall within the spirit and scope of the invention as defined by the appended claims.

Example 1

Step A: 5-Amino-1-phenyl-pyrazole-4-carboxylic acid chloride



5

A suspension of 5-amino-1-phenyl-pyrazole-4-carboxylic acid (1.27 g, 6.24 mmol) in thionyl chloride (10 mL) was stirred at rt for 1.75 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and dried *in vacuo* to obtain the above acid chloride 1A (1.38 g, 100% yield) as a yellow solid.

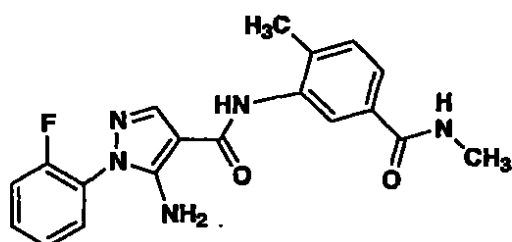
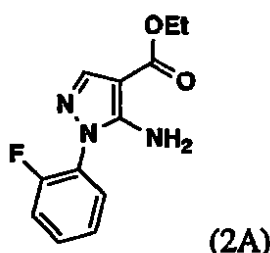
10

Step B:

Compound 1A (40 mg, 0.15 mmol) was added to a stirred solution of 3-cyclopropylcarboxamido-6-methylaniline (36 mg, 0.19 mmol) in DCM (1.5 mL) and pyridine (100 μ L) at 0°C. The cooling bath was removed after addition and the solution was stirred at rt for 15 min. The reaction mixture was concentrated and the residue was diluted with 0.5 N aq. HCl solution (8 mL). The precipitate was sonicated for several min and filtered. The solid was washed with 0.5 N aq. HCl solution, satd. aq. NaHCO₃ solution, water and dried *in vacuo* to obtain Example 1 (61 mg, 90% yield) as a white solid. LC/MS : 376.13 (M+H)⁺.

20

Example 2

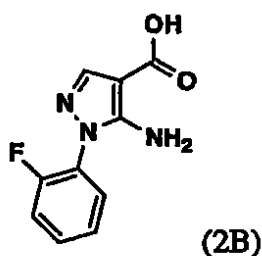
Step A:

5

Ethyl(ethoxymethylene)-cyanoacetate (2.24 g, 13.3 mmol) was added in portions to a stirred suspension of 2-fluorophenylhydrazine hydrochloride (1.96 g, 12.05 mmol) and triethyl amine (1.68 mL, 12.05 mmol) in absolute EtOH (16 mL).

10 The mixture was stirred for 50 min, diluted with water and extracted with EtOAc. The organic extracts were combined, washed with water, brine, dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure and *in vacuo* to obtain the above compound 2A (3.06 g, quantitative yield) as a light tan solid. HPLC retention time: 1.34 min. LC/MS: 250.13 (M+H)⁺.

15

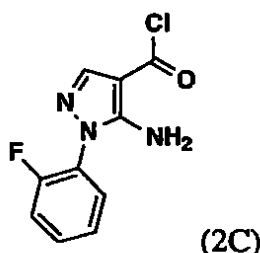
Step B:

20 A solution of ethyl-5-amino-1-(2-fluorophenyl)-pyrazole-4-carboxylate 2A (3.06 g, 12.28 mmol) in THF: MeOH (64 mL, 1:1) and 2.5 N aq. NaOH solution (31 mL) was heated to 60°C for 8 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and acidified with 6 N aq. HCl solution at 0°C. The precipitated solid was

collected by filtration, washed with water and DCM, and dried to obtain the acid 2B (1.72 g, 63%). Additional acid 2B (160 mg, 6%) can be obtained from the filtrate by extractive work up with DCM. HPLC retention time: 0.85^a min. LC/MS: 222.08 (M+H)⁺.

5

Step C:



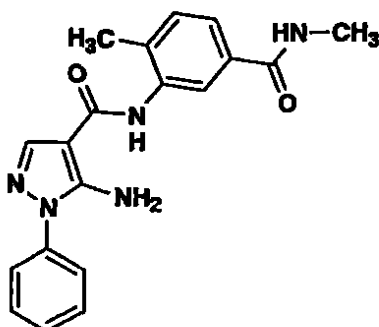
A solution of carboxylic acid 2B (0.5 g, 2.26 mmol) in thionyl chloride (3.7 mL) was stirred at rt for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and *in vacuo* to obtain the acid chloride 2C (624 mg, 100% yield) as an orange solid. HPLC retention time: 1.11^a min.; LC/MS: 236.11 (M+H)⁺ for the corresponding methyl ester.

15 Step D:

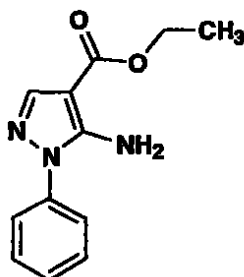
5-Amino-1-(2-fluorophenyl)-pyrazole-4-carboxylic acid chloride 2C (40 mg, 0.14 mmol) was added to a stirred solution of 3-methylcarboxamido-6-methylaniline (31 mg, 0.19 mmol) in DCM (1.5 mL) and pyridine (100 μ L) at 0°C. The cooling bath was removed after addition and the solution was stirred at rt for 45 min. The reaction mixture was concentrated and the residue was diluted with 0.5 N aq. HCl solution (8 mL). The precipitated solid was sonicated for several min and filtered. The solid was washed with 0.5 N aq. HCl solution, satd. aq. NaHCO₃ solution, water and dried *in vacuo* to obtain the above Example 2 (33 mg, 65% yield) as a light tan powder. HPLC retention time: 1.20^a min. LC/MS : 368.16 (M+H)⁺.

25

Example 3



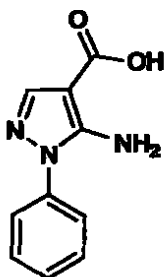
Step A: *5-amino-1-phenyl-4-carboethoxypyrazole*



(3A)

Phenyl hydrazine (21.2 gm, 0.19 moles), ethyl (ethoxymethylene)-
cyanoacetate (35 gm 0.21 moles), and absolute EtOH (200 ml.) were refluxed 1 hr.
The reaction volume was reduced by one-half and cooled in ice, and the desired
product was collected by filtration. The filtrate volume was further reduced to 120 ml,
cooled, and then filtered to collect additional solids. The yellow solids were combined
to provide compound 3A (41.6 gm, 94 % yield)

Step B: *5-amino-phenylpyrazole-4-carboxylic acid*



(3B)

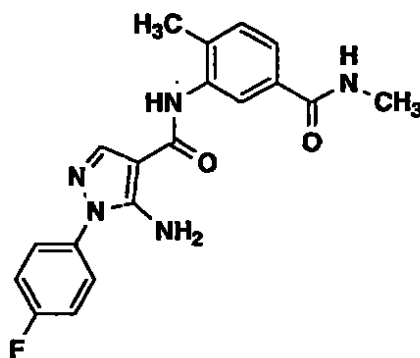
Compound 3A (41 gm), THF (50 ml), MeOH (150 ml), and 3N NaOH (100
ml) were combined and refluxed 4 hrs. Most of solvent was removed by evaporation

and the remainder was neutralized with 1 N HCl (300 ml). The cream colored solid product was collected by filtration, washed, and dried to give compound 3B (38 gm, quantitative yield).

5 Step C: *Example 3*

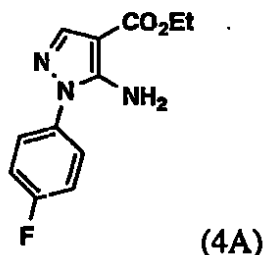
Compound 3B (7.42 gm, 36.8 mmole), thionyl chloride (5.22 gm, 1.2 eq), THF (50 ml) and DMF (10 drops) were refluxed briefly. The cloudy reaction solution was filtered through a medium glass frit, evaporated, and the residue was triturated with 9:1 hexanes: diethyl ether (30 ml) to yield a yellow solid product. This was
10 redissolved into THF (100 ml) and was slowly added to a second reaction solution containing 3-amino-4-methyl methylbenzamide (6.0 gm) and pyridine (5.78 gm, 2 eq) in THF at 0 deg C. The reaction was allowed to stir overnight, during which time it came to rt. Reaction was evaporated and the solid residue was washed with 1 N HCl (2 X 50 ml), 1 N NaOH (2 X 50 ml), and dried to yield the above Example 3 (10.2
15 gm, 79.8% yield). $(M+H)^+ = 350.13$, HPLC ret. time = 1.24^a.

Example 4



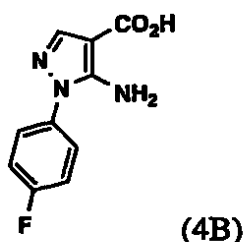
20

Step A:



Ethyl(ethoxymethylene)cyanoacetate (17.2 g, 101 mmol) and 4-fluorophenylhydrazine hydrochloride (15 g, 92 mmol) were mixed in absolute EtOH (150 mL) at RT and triethylamine (13 mL, 92 mmol) was introduced *via* syringe dropwise. The mixture was stirred overnight, diluted with ether and
5 filtered. The filtrate was diluted with EtOAc (500 mL) and washed with water (100 mL x 3), brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to obtain 22.5 g (98%) of compound 4A as a brown oil. HPLC ret time: 2.73 min.(broad). LC/MS: 250.48 (M+H)⁺.

10 Step B:



A solution of compound 4A (22.5 g, 90.4 mmol) in absolute EtOH (200 mL) and 3 N aq. NaOH solution (75 mL, 226 mmol) was refluxed for 2 h. The mixture was
15 concentrated under reduced pressure and taken up in water (200 mL) and washed with DCM (100 mL x 3). The aqueous layer was acidified with 6 N aq. HCl solution at 0°C, and the precipitated solid was collected by filtration, washed with water, and dried to obtain acid 4B (11.6 g, 58%). HPLC retention time: 1.92 min. LC/MS: 222.08 (M+H)⁺.

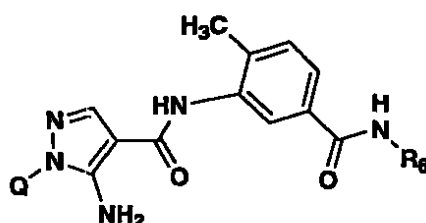
20

Step C: *Example 4*

To a slurry of carboxylic acid (5.5 g, 24.9 mmol) in DCM was added thionyl chloride (2.35 mL, 32.3 mmol). After 10 min, DMF (3 drops) was added, then the solution stirred at RT for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure to
25 obtain a yellow solid. The solid was slurried in DCM (50 mL) and cooled to 0°C whereupon 3-methylcarboxamido-6-methylaniline (5.11g, 31.1 mmol) was added as a solid followed by a dropwise addition of a solution of pyridine (6.0 mL, 74.7 mmol) in DCM (25 mL) over 15 min. After the addition was complete, the cooling bath was

removed and the solution was stirred at rt for 30 min. The reaction mixture was concentrated and the residue was treated with water (20 mL) and 1N aq. HCl (50 mL). The resulting slurry was sonicated for several minutes, filtered, and washed with 1 N aq. HCl solution, water and dried *in vacuo* to obtain approx. 9 g of a yellow solid. The solid was triturated with hot EtOAc, hot ether, then washed with acetonitrile and decolorized in MeOH using charcoal. The filtrate was concentrated and the resulting solid was recrystallized from MeOH/acetonitrile to afford the above Example 4 as a white solid (6.27 g, 69% yield). HPLC retention time: 2.58 min. LC/MS : 368.24 (M+H)⁺. ¹H NMR: (*d*₆-DMSO, 500 MHz) δ 9.38 (s, 1 H), 8.37 (m, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.79 (s, 1H), 7.59 - 7.60 (dd, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 - 7.38 (dd, 2H), 6.42 (s, 2 H), 2.76 (d, 3H), 2.26 (s, 3H).

Examples 5 to 9

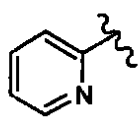
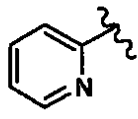
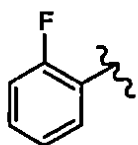
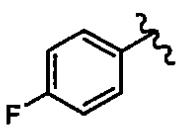
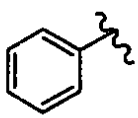


15

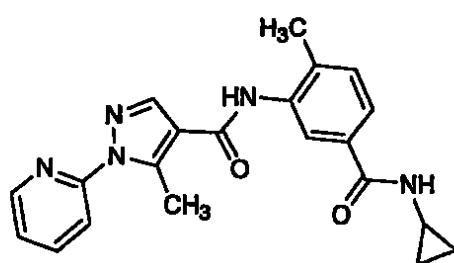
Examples 5 to 9, having the above formula wherein the variables Q and R₆ have the values reported in shown in Table 1 were prepared following the procedure described in the preparation of Examples 1 through 4. The starting materials are either commercially available, can be prepared according to the Schemes herein, or applying procedures known in the field .

20

TABLE 1

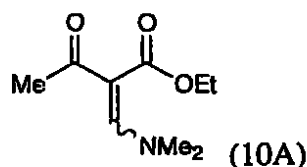
<u>Ex. #</u>	<u>Q</u>	<u>R₆</u>	<u>(M + H)⁺</u>	<u>HPLC Retention time (min)</u>
5		-CH ₃	351.10	1.36 ^a
6			377.10	1.47 ^a
7			394.24	1.30 ^a
8			394.17	1.39 ^a
9		-CH ₃	364.19	1.32 ^a

Example 10



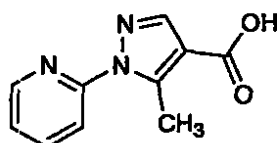
5

Step A:



To ethyl acetoacetate (100g, 769 mmol) was added p-TsOH (333 mg, 1.75 mmol) and DMF-DMA (153 mL, 1150 mmol). The solution was heated at 100°C for 2.5 hr, then cooled to RT. A distillation apparatus was attached and the product was
5 purified by fractional distillation under vacuum to give (10A) (92.7g, 66%) as a yellow oil.

Step B:



10

To a solution of (10A) (0.424 g, 2.3 mmol) in EtOH (5 mL) was added pyridin-2-yl-hydrazine (0.25 g, 2.3 mmol). The solution was heated to 65°C for 3h, then aq NaOH (1 N, 6.9 mL, 6.9 mmol) was added and the reaction was allowed to
15 cool to RT overnight. The EtOH was evaporated and the resulting aqueous solution was acidified to approximately pH 3. The resulting precipitate was collected by filtration and allowed to air dry, affording (10B) as a light tan solid (0.38 g, 81%)
HPLC ret. t. (min): 1.92, MW: 203.2, LCMS[M+H]⁺= 204.0.

20 Step C:

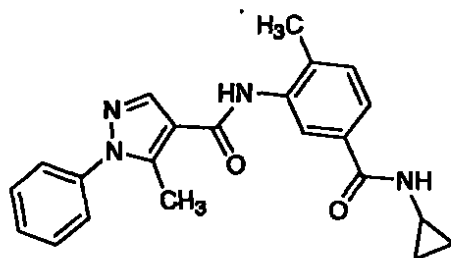
To a solution of (10B) (0.041 g, 0.201 mmol) in NMP (1.0 mL) was added BOP (0.117 g, 0.265 mmol), DIPEA (0.115 mL, 0.66 mmol), and 3-amino-N-cyclopropyl-4-methyl-benzamide hydrochloride (0.050 g, 0.22 mmol). The solution was heated to 50°C and allowed to stir overnight. The reaction was heated to 80°C
25 for an additional 4 hr. The solution was cooled to RT and water (2 mL) was added. The product was extracted with EtOAc to afford a crude residue that was further

purified by Prep HPLC to afford (10) as an off-white solid (0.032 g, 42%). HPLC ret. t. (min): 3.02, MW: 375.4, LCMS[M+H]⁺= 376.1.

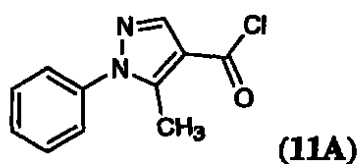
**EXAMPLE 10A: ALTERNATE PREPARATION FOR
COMPOUND OF EXAMPLE 10**

1- (2-pyridyl)-5-methylpyrazole-4-carboxylic acid (1.6 gm, 7.9 mmol) and thionyl chloride (10 ml) were stirred at RT for 1 hr. The reaction was evaporated and the residue was redissolved into THF (75 ml). To this was added a solution containing 3-amino-4-methylcyclopropylbenzamide (1.64 gm, 1.1 eq.) and THF (25 ml), and the reaction was stirred overnight at rt. The reaction was evaporated, partitioned between 9:1 methylene chloride:MeOH (100 ml) and 1 N NaOH (2 X 50 ml), then 1 N HCl (2 X 50 ml), dried over sodium sulfate, filtered, evaporated and chromatographed (silica gel, 97.5 methylene chloride: 2.5 MeOH) to yield the pure product of Example 10 as a white solid (233 mg).

Example 11



Step A:



5-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (0.10 g, 0.495 mmol) [prepared in a fashion similar to that of (10B)] was dissolved in SOCl₂ (2 mL) at RT. After stirring at RT for 30 min., the SOCl₂ was evaporated, leaving behind the product (11A) as a white solid which was used directly without further purification.

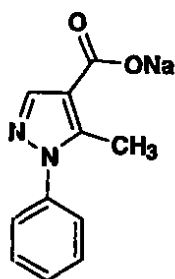
5 Step B:

To a solution of compound (11A) in DCM (2 mL) was added DIPEA (0.345 mL, 1.98 mmol), and 3-amino-N-cyclopropyl-4-methyl-benzamide hydrochloride (0.123 g, 0.544 mmol). The reaction was stirred at RT overnight. Water (4 mL) was added to quench the reaction and the aqueous phase was extracted with DCM (3x3 mL). After evaporation, the organic residue was purified by Prep HPLC to afford the above Example (11) as a white solid (0.139 g, 75%). HPLC ret. t. (min): 2.87, MW: 374.5, LCMS[M+H]⁺ = 375.2.

EXAMPLE 11A – ALTERNATE PROCEDURE TO MAKE EXAMPLE 11

15

Step A: *Sodium 5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate*

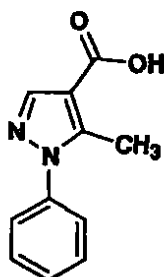


(11A-2)

20 A solution of ethyl 3-oxobutanoate (130.14g, 1mol) and dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (119.16g, 1mol) in EtOH (200mL) was stirred at 60°C for 1h, then cooled to RT. Phenylhydrazine (98.33mL, 1mol) was added to the solution and the temperature was kept under 60°C. After the addition was completed, the mixture was stirred at 60°C for 1h. The EtOH was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in EtOAc (1L), then washed with 1N HCl (50mL), NaHCO₃ (100mL), H₂O and brine. The organic solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in EtOH (460mL). An aqueous solution (100mL) of NaOH (80g) was added and the mixture was stirred at 65°C for 2h. After the solution

was cooled to RT, the precipitate was collected with filtration and washed with isopropyl alcohol to give the above white sodium salt. Yield 81%, ¹HNMR (CD₃OD): 7.94 (s, 1H), 7.45-7.59 (m, 5H), 2.53 (s, 3H).

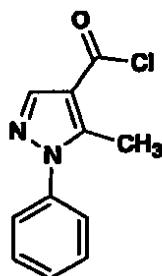
5 Step B: *5-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid*



(11B-2)

The salt from Step A (11A-2) was stirred in 1N HCl (500 ml) solution for 20 min. The precipitate was collected with filtration and dried to give the above acid as a white solid (162g, 98% yield). ¹HNMR (CDCl₃): 11.50-12.80 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.26-7.54 (m, 5H), 2.59 (s, 3H).

Step C: *5-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl chloride*



(11C-2)

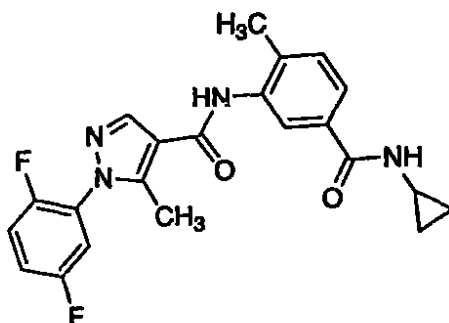
To a solution of 5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid from Step B (11B-2) (20.2g, 0.1 mol) in DCM (200 mL) and DMF (730 mg, 0.01mol) was added sulfuryl dichloride (8.73mL, 0.12mol) at RT. The mixture was stirred at 36°C for 2h. The solution was concentrated under reduced pressure and DCM (200mL) was added to the white solid residue to form a suspension of the above corresponding acyl chloride. Yield: 98%, ¹HNMR CDCl₃: 8.16 (s, 1H), 7.45-7.59 (m, 5H), 2.53 (s, 3H).

Step D: *N*-(5-(cyclopropylcarbamoyl)-2-methylphenyl)-5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxamide (Example 11)

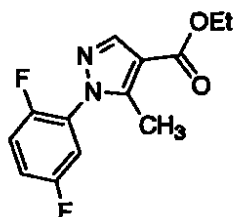
To a solution of 3-amino-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide hydrochloride??
5 (22.6g, 0.1mol) in DCM (300mL) was added DIPEA (41.9mL, 0.24mol). The solution was stirred for 5 min., then cooled to 0°C and the suspension from Step B was added. The mixture was stirred for 2h at RT and quenched with water (200mL). The precipitate was collected and washed with water and DCM, then stirred in EtOH (100mL) and water (100mL). The solid was collected and washed with 50% EtOH in
10 water and further purified by recrystallization in 95% EtOH to give Example 11 as white solid (95% yield). ¹H NMR(500 MHz, DMSO) δ: 0.52 (d, 2H, J=1.7), 0.62 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, J=7.7), 7.50 (m, 5H), 7.57 (d, 1H, J=7.7), 7.76 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.59 (s, 1H) ¹³C NMR (500MHz, DMSO) δ: 5.59, 11.43, 17.90, 22.94, 115.19, 124.41, 125.20, 125.60,
15 128.31, 129.18, 129.97, 132.25, 136.08, 137.09, 138.58, 139.27, 142.10, 161.51, 166.81.

EXAMPLE 11B – ALTERNATE PROCEDURE TO MAKE EXAMPLE 11

To a mixture of 3-amino-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide hydrochloride
20 (22.6 g, 0.1 mmol) and DIPEA (19.2 mL, 0.11 mmol) in DCM (200 mL) was added diketene (11.6 mL, 0.15 mmol), and the resulting solution was stirred at RT for 30 min. DMF-DMA (20mL, 0.15mol) was added, and the solution was stirred at RT for 5min. The DCM was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in
25 EtOH (100mL) and phenylhydrazine (11.8mL, 0.12mol) was added. The solution was refluxed for 1.2 hour. The precipitate was collected at RT and purified by recrystallization in EtOH (100mL) to afford Example 11 (28 g) as white crystals in 76% yield. ¹H NMR(500 MHz, DMSO) δ: 0.52 (d, 2H, J=1.7), 0.62 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, J=7.7), 7.50 (m, 5H), 7.57 (d, 1H, J=7.7),
30 7.76 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.59 (s, 1H) ¹³C NMR (500MHz, DMSO) δ: 5.59, 11.43, 17.90, 22.94, 115.19, 124.41, 125.20, 125.60, 128.31, 129.18, 129.97, 132.25, 136.08, 137.09, 138.58, 139.27, 142.10, 161.51, 166.81

Example 12

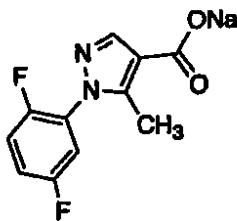
5

Step A:

(12A)

To a solution of compound 10A (64.26 g, 0.347 mmol) (*see* Example 10, above) in EtOH (250 mL) at RT was added 1,5-difluorophenylhydrazine (50 g, 0.347 mmol) in several portions. The exothermic reaction was monitored to prevent the solution from boiling, with the internal temperature reaching 55°C. The reaction was then heated in an oil bath to an internal temperature of 65°C and stirred overnight. Upon cooling to RT, the EtOH was evaporated and the resulting brown solid was taken up in EtOAc (300 mL) and washed with 1 N HCl (150 mL) and saturated aq. NaHCO₃ (150 mL). The two aqueous phases were sequentially back-extracted with EtOAc (50 mL). The combined organic phases were washed with brine (150 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to afford ester 12A as a tan solid.

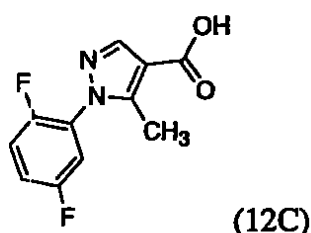
20

Step B:

(12B)

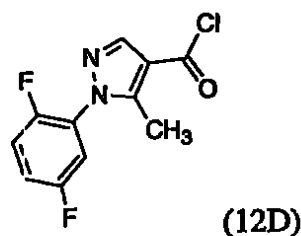
The ester 12A was taken up in EtOH (160 mL) and a solution of NaOH (28 g, 0.694 mmol) in water (35 mL) was added. This solution was allowed to stir at RT for 4 days. Reaction was found to be incomplete by HPLC analysis, so the temperature was brought to just below reflux (65-70°C) for 2-3 h. The reaction was cooled to 0°C and the resulting solids were collected by filtration. The solids were washed with ice cold IPA until no color eluted. The sodium salt 12B was obtained as an off-white solid (76.14g, 84.4% over 2 steps). It was allowed to air dry, then used directly in the next step.

10 Step C: 1-(2,5-difluoro-phenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid



The sodium salt 12B (76.1g) was added in portions to a stirred solution of 1N HCl (500 mL). After 1-2 h the product was collected by filtration and washed with ice cold dilute HCl (0.1 N) to afford 1-(2,5-difluoro-phenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (12C) as a white solid (69.3g, 99.4%). HPLC retention time: 2.10 min; LCMS MH^+ =239.09; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 2.38 (s, 1H) ppm.

20 Step D:



To a solution of compound 12C (68g, 0.285 mmol) and DMF (2.1 mL) in DCM (700 mL) was added $SOCl_2$ (24.9 mL, 0.343 mmol) slowly over 10-15 min. The reaction was stirred at RT overnight then brought to reflux for 1-2 h. Additional

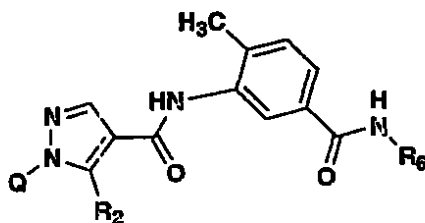
SOCl₂ (5 mL) was added and heating continued for 4 h. HPLC analysis indicated slight s.m. remaining. Additional SOCl₂ (5 mL) and DMF (1 mL) was added and heating continued for 2-3 h. The reaction was concentrated to afford compound 12D as an off-white solid that was used directly for the next reaction.

5

Step E: Example 12

Compound 12D was suspended in DCM (1 L) and 3-amino-N-cyclopropyl-4-methyl-benzamide hydrochloride salt (70.94 g, 0.343 mmol) and DIPEA (119.1 mL, 0.654 mmol) were added. The reaction was initially exothermic, causing the solution to boil. After stirring at RT overnight a white precipitate formed. Water (400 ml) was added and the mixture was shaken vigorously. The solids were collected, washed with water (300 mL) and DCM, to give an off-white solid. The solid was dissolved in boiling EtOH (600 mL) and hot water (400 mL) was added along with saturated aq. NaHCO₃ (100 mL). After cooling, the resulting precipitate was collected by filtration, washed with ice cold 1:1 EtOH:water to afford the product of Example 12 as a white crystalline solid (93.36 g, 79.8% over 2 steps) HPLC retention time: 2.63 min; LCMS MH⁺=411.13; HRMS Obs. Mass 411.1641 Calc. Mass 411.1633
Elemental Analysis: Theoretical for C₂₂H₂₀N₄O₂F₂: C 64.38, H 4.91, N 13.65, F 9.25
KF : <0.1%, Cl:<0.05% Observed/experimental from test: C 64.17, H 4.77, N 13.64, F 9.37; ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1H), 8.39 (d, 4.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (d, 7.7 Hz, 1H) 2.86 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 0.68 (m, 2H), 0.69 (m, 2H) ppm. ¹³CNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 167.45, 161.86, (159.28, 154.4), (157.34, 152.44), 144.58, 140.77, 137.80, 136.63, 132.93, 130.64, (127.51, 127.43, 127.31), 126.30, 125.16, 118.77 (m, 2C), (117.04, 116.83), 115.86, 23.62, 18.54, 11.16, 6.25 ppm.

Examples 13-38

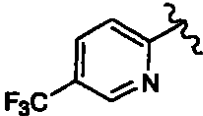
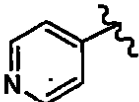
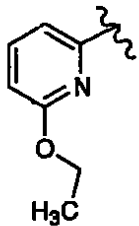
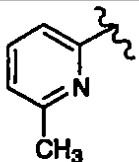
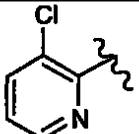
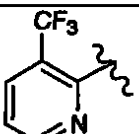
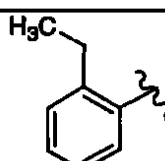
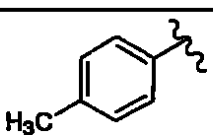
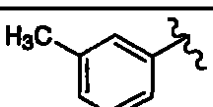
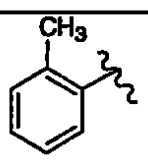


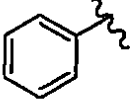
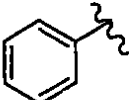
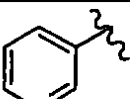
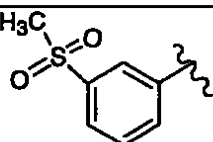
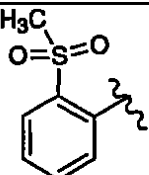
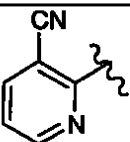
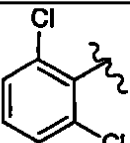
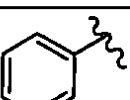
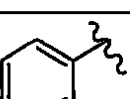
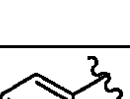
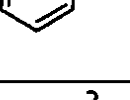
5 Examples 13-38, having the above formula wherein the variables Q, R₂ and R₆ have the values reported in shown in Table 2 were prepared following the procedure described in the preparation of Examples 10 through 12. The starting materials are either commercially available or can be prepared according to the Schemes herein and/or applying procedures known in the field .

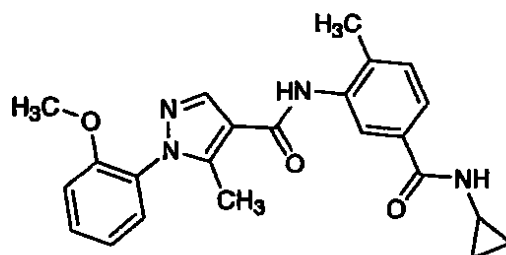
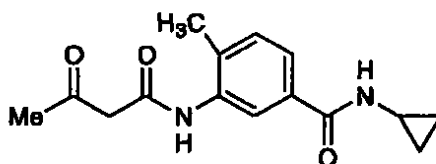
10

TABLE 2

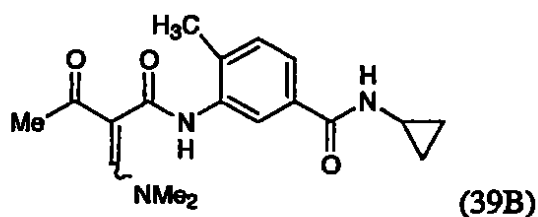
<u>Ex. No.</u>	<u>Q</u>	<u>R₂</u>	<u>R₆</u>	<u>HPLC time</u> (min.)	<u>MS (M⁺)</u>
13		-CH ₃		2.72	393.2
14		-CH ₃		2.57	393.2
15		-CH ₃		2.83	421.1
16		-CH ₃		2.75	444.1
17		-CH ₃		3.47	458.2

18		-CH ₃		3.36	444.2
19		-CH ₃		1.77	376.2
20		-CH ₃		3.28	420.1
21		-CH ₃		2.75	390.2
22		-CH ₃		2.51	410.1
23		-CH ₃		2.65	444.2
24		-CH ₃		3.58	403.1
25		-CH ₃		3.54	389.1
26		-CH ₃		3.52	389.1
27		-CH ₃		3.42	389.1

28		n-propyl	-CH ₃	3.01	377.2
29		n-propyl		3.24	403.3
30		-CH ₃		2.19	376.1
31		-CH ₃		2.37	453.1
32		-CH ₃		2.42	453.2
33		-CH ₃		2.16	401.2
34		-CH ₃		2.59	443.1
35		n-propyl	n-propyl	3.20	405.1
36		n-propyl	Et	3.17	391.1
37		n-propyl	-CH ₂ - CH(CH ₃) ₂	3.45	419.3
38		n-propyl	Iso-Pr	3.29	405.3

Example 39**Step A:****(39A)**

To solution of lithium acetoacetate (90%, 0.066 g, 0.611 mmol), BOP (0.270 g, 0.611 mmol), and DIPEA (0.106 mL, 0.611 mmol) in DMF (1mL) was added 3-amino-N-cyclopropyl-4-methyl-benzamide hydrochloride (0.115 g, 0.51 mmol). The solution was stirred at RT overnight, water (4 mL) was added, and the product extracted with EtOAc. After evaporation, the organic residue was purified by flash chromatography (silica gel, 50-100% EtOAc in hexanes) to afford (39A) as a white semi-solid (0.049 g, 35%). HPLC ret. t. (min): 1.69, MW: 274.3, LCMS[M+H]⁺= 275.1.

Step B:**(39B)**

To a solution of (39A) (0.050 g, 0.18 mmol) in DMF (0.5 mL) was added DMF-DMA (2 mL) and p-TsOH (0.005 g). The reaction was stirred at RT for 2 hr, then the excess DMF-DMA was evaporated under reduced pressure. The resulting DMF solution of (39B) was used for subsequent reactions without further purification.

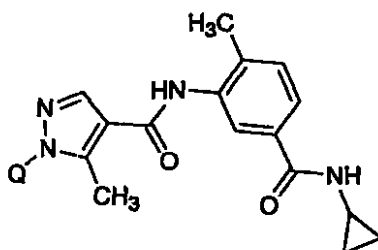
5

Step C:

To the crude DMF solution of (39B) was added EtOH (1 mL) and 2-methoxyphenylhydrazine (0.377 g, 2.73 mmol). The solution was stirred at RT for 45 min, then heated to 60°C for 1.5 hr. Purification by Prep HPLC afforded the above

10 Example 39 as a light tan solid (0.0085 g, 12%). HPLC ret. t. (min): 2.79, MW: 404.5, LCMS[M+H]⁺= 405.2.

Examples 40-51



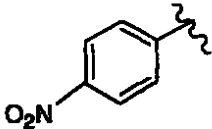
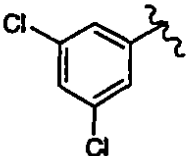
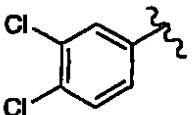
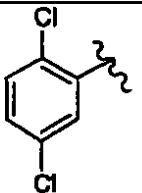
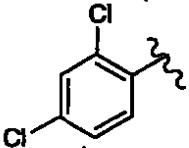
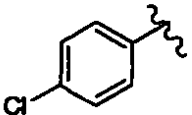
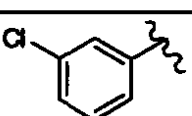
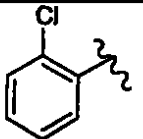
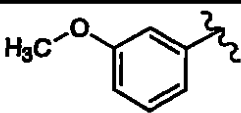
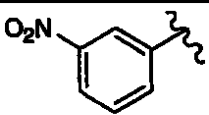
15

Examples 40-51, having the above formula wherein the variable Q has the values reported in shown in Table 3, were prepared following the procedure described in the preparation of Example 39. Starting materials are either commercially available or can be prepared according to the Schemes herein and/or applying

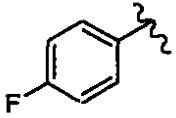
20 procedures known in the field .

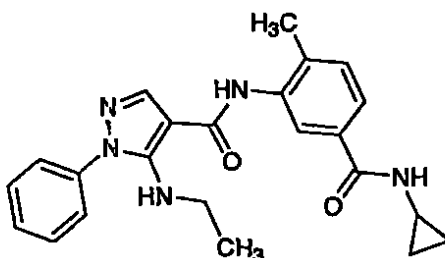
TABLE 3

<u>Ex. No.</u>	<u>Structure</u>	<u>HPLC time</u> (min.)	<u>MS (M⁺)</u>
40		2.41	453.3

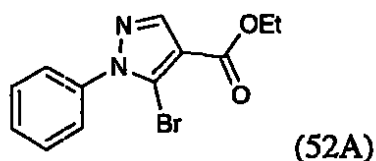
41		2.86	420.2
42		3.50	443.1
43		3.43	443.2
44		3.14	443.2
45		3.24	443.2
46		3.13	409.2
47		3.16	409.2
48		2.92	409.2
49		2.93	405.3
50		2.86	420.2

40

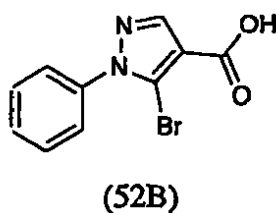
51		2.67	393.0
----	---	------	-------

Example 52

5

Step A:

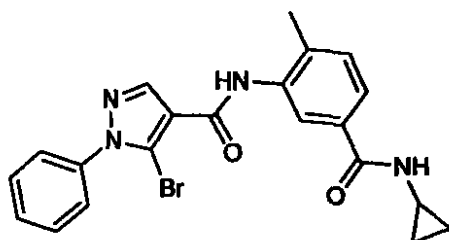
To a solution 5-amino-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester
10 (0.25 g, 1.05 mmol) and copper (II) bromide (0.281 g, 1.26 mmol) in acetonitrile (2 mL) at 0°C was added tert-butyl nitrite (0.167 mL, 1.26 mmol) dropwise. The reaction was warmed to RT over 2 hr, then stirred overnight at RT. The reaction was layered with EtOAc (8 mL) and washed with 1N aq. HCl (2x3 mL), water (1x3 mL), brine (1x3 mL). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered, and evaporated to
15 afford (52A) as a yellow solid (0.304 g, 98%, 85% AP HPLC). HPLC ret. t. (min): 3.62, MW: 295.13, LCMS[M+H]⁺= 295.3.

Step B:

20

To a solution of compound (52A) (0.025 g, 0.085 mmol) in THF (1 mL) at 0°C was added aq. NaOH (1 N, 0.25 mL, 0.25 mmol). The solution was warmed to RT overnight, then heated to 50°C for 3–4 hr. The THF was evaporated and the aqueous solution was acidified to approximately pH 3. The resulting precipitate was collected by filtration and allowed to air dry, affording (52B) as an off-white solid (0.015 g, 64%) HPLC ret. t. (min): 2.54, LCMS[M+H]⁺ = 267.1, 269.1.

Step C:



10

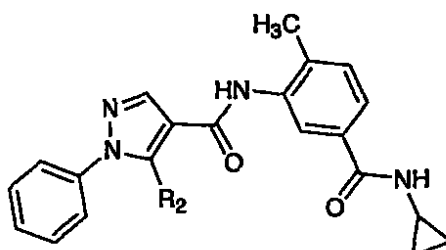
(52C)

To a solution of (52B) (0.109 g, 0.41 mmol) in DMF (2 mL) was added HATU (0.233 g, 0.613 mmol), DIPEA (0.276 mL, 1.52 mmol), and 3-amino-N-cyclopropyl-4-methyl-benzamide hydrochloride (0.12 g, 0.530 mmol). The solution was stirred at 65°C for 4 hr. After cooling to RT, water (8 mL) was added and the resulting precipitate was collected by filtration and allowed to air dry to afford 52C as a tan solid (0.112 g, 63%). HPLC ret. t. (min): 2.92, MW: 439.3, LCMS[M+H]⁺ = 439.1.

20 Step D:

To a solution of (52C) (0.020 g, 0.455 mmol) in EtOH (1 mL) was added an excess of ethylamine (70 wt.% in H₂O, 1 mL). The solution was placed in a Personal Chemistry Smith Synthesize Microwave reactor vial, capped with a pressure cap, and heated in the automated Microwave Reactor at 150°C for 2h. The solvent was evaporated and the residue purified by Prep HPLC to afford Example 52 (0.0098 g, 53%) as an off-white solid. HPLC ret. t. (min): 3.59, MW: 403.5, LCMS[M+H]⁺ = 404.2.

41

Examples 53-74

5

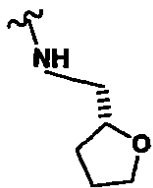
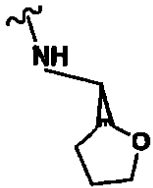
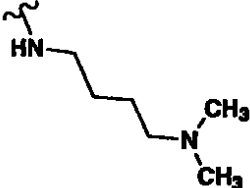
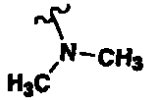
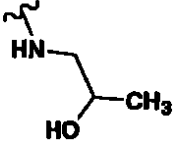
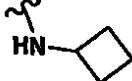
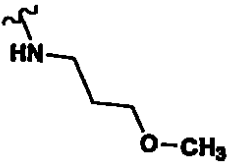
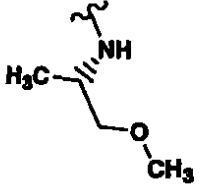
Examples 53-74, having the above formula wherein the variable R_2 has the values reported in shown in Table 4, were prepared following the procedure described in the preparation of Example 52. Starting materials are either commercially available or can be prepared according to the Schemes herein and/or applying

10

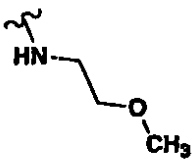
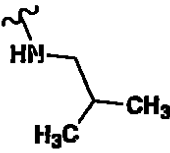
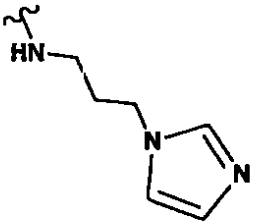
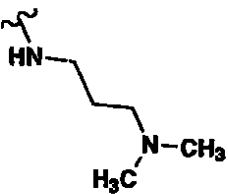
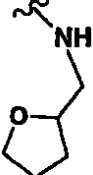
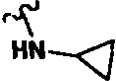
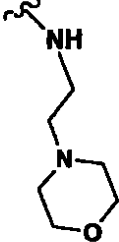
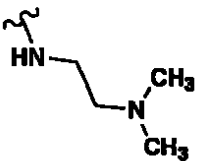
procedures known in the field.

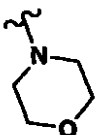
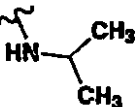
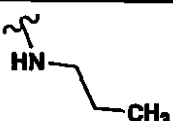
TABLE 4

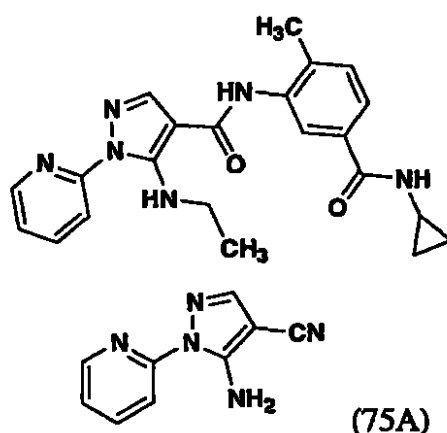
<u>Ex. No.</u>	R_2	HPLC time (min.)	MS (M^+)
53		2.55	434.3
54		2.56	434.2
55		1.81	467.3

56		2.88	460.3
57		2.88	460.3
58		2.26	475.3
59		2.97	404.1
60		2.78	434.1
61		3.40	430.3
62		3.08	448.30
63		2.92	448.3

42

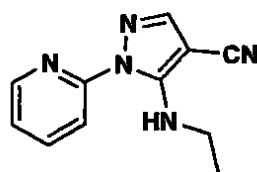
64		2.73	434.2
65		3.47	432.3
66		2.11	484.3
67		2.09	461.3
68		3.08	460.3
69		3.19	416.2
70		1.94	489.3
71		1.93	447.3

72		2.84	446.3
73		3.32	418.2
74		3.75	418.2

Example 75**Step A:**

To a solution of pyridin-2-yl-hydrazine (5.0 g, 45.9 mmol) in MeOH (30 mL) was added 2-ethoxymethylene-malononitrile (5.5 g, 50.5 mmol) in several portions at
 10 RT. The mixture was heated to reflux for 3h, then cooled to -20°C and stored overnight. The resulting precipitate was collected by filtration and allowed to air dry, affording (75A) as a yellow solid (7.16 g, 84%) HPLC ret. t. (min): 2.24, MW: 185.2 , LCMS[M+H]⁺= 186.1.

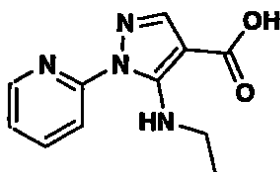
Step B:



(75B)

To a solution of compound (75A) (2.0 g, 10.7 mmol) in DMF (10 mL) at 0°C was added NaH (60%, 11.9 g, 11.9 mmol) in portions. Stirring continued until gas evolution had ceased, at which time EtBr (0.888 mL, 11.9 mmol) was added dropwise. Stirring continued for 1 hr. at 0°C, then the reaction was warmed to rt and quenched with water. The resulting precipitate was collected by filtration and air dried to afford (75B) as a yellow solid (1.47 g, 64%). HPLC ret. t. (min): 2.97, MW: 213.2, LCMS[M+H]⁺=214.1.

10

Step C:

(75C)

A solution of (75B) (1.47 g, 6.9 mmol), MeOH (15 mL), water (10 mL), and aq. NaOH (30N, 35 mL) was heated to reflux overnight. The MeOH was acidified and pH of the resulting solution was adjusted to between 3-6. The resulting precipitate was collected by filtration and air dried to afford (75C) as a pale yellow solid (1.19 g, 69%). HPLC ret. t. (min): 2.25, MW: 204.2, LCMS[M+H]⁺= 205.2.

20

Step D:

To a solution of (75C) (0.05 g, 0.22 mmol) in DMF (0.5 mL) was added HATU (0.11 g, 0.29 mmol) and DIPEA (0.122 mL, 0.7 mmol). After stirring at RT for 45 min., 3-amino-N-cyclopropyl-4-methyl-benzamide hydrochloride (0.059 g, 0.26 mmol) was added. The solution was heated to 65°C and allowed to stir overnight. The reaction was heated to 85°C for an additional 2 hr. Water (2 mL) was added and the product was extracted with EtOAc to afford a crude residue that was

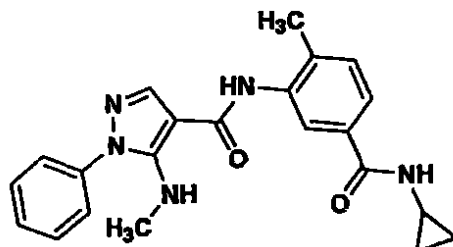
25

further purified by Prep HPLC to afford (75) as a pale yellow solid (0.023 g, 26%).

HPLC ret. t. (min): 2.90, MW: 404.5, LCMS[M+H]⁺ = 405.1.

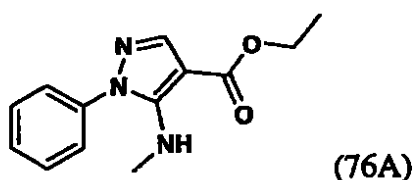
Example 76

5



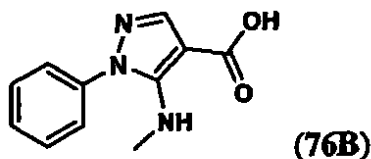
Step A: *Ethyl 5-(methylamino)-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate*

10



To a solution of ethyl 5-amino-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (15 g, 65 mmol) in DMF (100 mL) at 0°C was added NaH(60%, 2.85 g, 71.5 mmol) in several portions. After stirring at 0°C for 1 h, iodomethane (4.45 mL, 71.5 mmol) was added dropwise. The solution was stirred for an additional 2 h at 0°C, then gradually warmed to RT. The reaction was quenched with water, resulting in the formation of a white precipitate that was collected by filtration and allowed to air dry. Compound 76A was obtained (11.8 g) and used without further purification. HPLC ret. t. (min): 2.70, MW: 245.3, LCMS[M+H]⁺ = 246.3

Step B: *5-(methylamino)-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid*



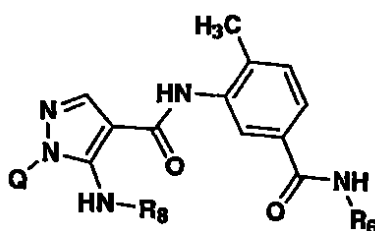
A solution of (76A) (11.8 g, 48.2 mmol), EtOH (50 mL), water (50 mL), and aq. NaOH (3N, 48 mL) was heated to reflux overnight. After cooling to 0°C, the solution was carefully acidified with 1N HCl. The resulting precipitate was collected by filtration and air dried to afford compound (76B) as a white solid (10.4 g, 69%).

5 HPLC ret. t. (min): 1.99, MW: 217.2, LCMS[M+H]⁺ = 218.3

Step D: Example 76

To thionyl chloride (40 mL) at RT was added (76B) (0.970 g, 4.47 mmol) in several portions. After stirring at RT for 30 min, the thionyl chloride was evaporated to dryness. The residue was dissolved in DCE (8 mL) and 3-amino-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide hydrochloride (1.11 g, 4.91 mmol) followed by DIPEA (2.33 mL, 13.4 mmol) were added. The reaction was allowed to stir at RT for 2 days, then quenched by the addition of water (2 mL) and aq. NaOH (1 N, 2 mL) resulting in the formation of a precipitate. The solution was centrifuged and the aq. layer was removed via pipet. An additional aliquot of water (5 mL) was added, the slurry was stirred for several minutes and again centrifuged. After removal of the aqueous layer, an initial solid was collected by filtration. This solid was slurried in 10% EtOH/90% water at RT for 2-3 h, then collected by filtration and air dried to afford Example 76 as a white solid (0.753 g) HPLC ret. t. (min): 2.68, MW: 389.5, LCMS[M+H]⁺ = 390.2

Examples 77-80

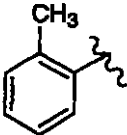
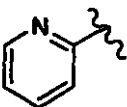
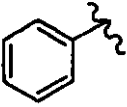
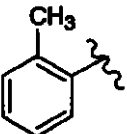


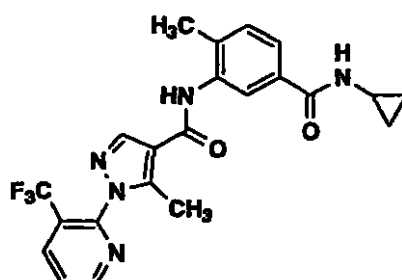
Examples 77-80, having the above formula wherein the variables Q, R₆ and R₈ have the values reported in shown in Table 5, were prepared following the procedure

described in the preparation of Examples 75 and 76. Starting materials are either commercially available or can be prepared according to the Schemes herein, or applying procedures known in the field.

5

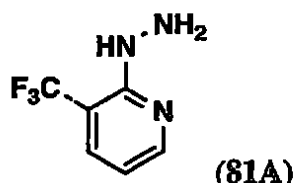
TABLE 5

Ex. No.	Q	R ₅	R ₆	HPLC time (min.)	MS (M ⁺)
77		Et	Et	2.97	406.2
78		Et	Et	2.63	393.2
79		Et	Et	2.88	392.1
80		Et		3.18	418.1

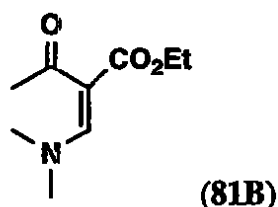
Example 81

10

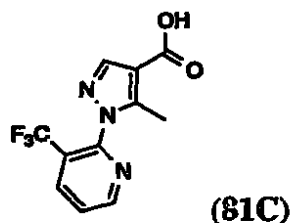
41

Step A:

- A solution of 2-chloro-3-trifluoromethylpyridine (21 g, 116 mmol),
5 hydrazine monohydrate (70 mL), and EtOH (40 mL) was slowly heated to 90°C
and maintained at this temperature for 3 h. After cooling to rt, the mixture was
concentrated on a rotary evaporator to afford a thick slurry. This material was
dissolved in DCM (350 mL) and the resulting layers were separated. The
aqueous layer was extracted with additional DCM (2 x 75 mL) and the
10 combined organic extracts were washed with water (4 x 100 mL) and brine (100
mL). After drying over anhyd. sodium sulfate, the extracts were filtered and
concentrated *in vacuo* to afford 16.6 g (81%) of a light grey solid.. This material
was used without any further purification. HPLC Ret. time: 0.29 min. ¹H
NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),
15 6.74 (dd, *J* = 7.5, 5.2 Hz, 1H), 6.26 (br s, 1H), 4.04 (s, 2H).

Step B:

- 20 A mixture of ethylacetoacetate (100 mL), DMF-DMA (130 mL), and *p*-
toluene sulfonic acid (350 mg) was stirred at 100°C for 4 h, then allowed to stand at rt
for 3 days. Distillation *in vacuo* yielded 107 g of a yellow liquid. (bp = 110–120°C / 6
mm Hg). bp (Literature value = 265°C / 720 mm Hg).

Step C:

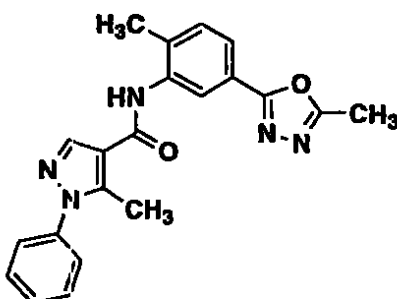
A solution of compound 81A (16.6 g, 94 mmol) and compound 81B (19.1 g, 103 mmol) in EtOH (250 mL) was heated at reflux for 5 h then cooled to rt. To this mixture was added 3 N aq NaOH (55 mL) and the resulting solution was heated at 85°C for an additional 3.5 h. After cooling to rt, the EtOH was removed on a rotary evaporator and the mixture was diluted with water to a total volume of ~350 mL. This mixture was extracted with a 9:1 mixture of DCM/methanol (4 x 100 mL) and the combined extracts were washed with brine (150 mL) and then dried over anhyd. sodium sulfate. Filtration and concentration *in vacuo* yielded ~ 24 g of an off-white solid. The solid was dissolved in warm diethyl ether (~350 mL) and concentrated to a volume of ~ 75 mL. The remaining diethyl ether was decanted away from the solid. This process was repeated 2 more times and the resulting solid was dried *in vacuo* to afford 20.5 g (81%) of compound 81C as an off-white solid. HPLC Ret. time: 2.13 min. LCMS $[M+H]^+ \approx 272.5$. ^1H NMR: (d_4 -MeOH, 400 MHz) δ 8.89 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 7.5, 4.4$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

Step D: *Example 81*

To a mixture of compound 81C (10.0 g, 37 mmol) in DCM (70 mL) at rt were successively added DMF (0.29 mL, 3.7 mmol) and thionyl chloride (3.5 mL, 48 mmol) and the resulting solution was stirred at rt for 3 h. Concentration *in vacuo* afforded 10.7 g of a clear yellow oil. This material was dissolved in DCM (32 mL) and slowly added to a homogeneous mixture of 3-amino-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide hydrochloride (10.0 g, 44 mmol) and diisopropylamine (16 mL, 92 mmol) in DCM (70 mL) at 0°C. The resulting mixture was allowed to warm to rt and stir for 16 h. The reaction mixture was diluted with DCM (250 mL) and the solution

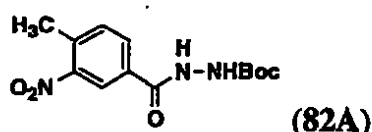
was successively washed with 0.25 N aq HCl (4 x 200 mL), water (150 mL), and brine (150 mL), then dried over anhyd. sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford a pale yellow solid. The solid was triturated 3 times with hot diethyl ether (250 mL) and the resulting solid was dried *in vacuo* to afford 14 g of an off-white solid. Recrystallization from hot MeOH/water (1:1, 200 mL) afforded 12.6 g (77%) of Example 81 an off-white solid. HPLC Ret. time: 2.76 min. LCMS $[M+H]^+$ = 476.4. ^1H NMR: (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 9.74 (s, 1H), 8.95 (dd, J = 4.6, 1.0 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.9, 16. Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.72-0.63 (m, 2H), 0.60-0.56 (m, 2H).

Example 82



15

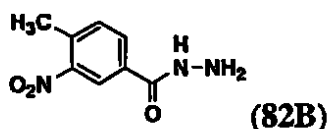
Step A:



To a rt solution of *tert*-butyl carbazate (2.6 g, 20 mmol) and triethylamine (3.1 mL, 22 mmol) in DCE (100 mL) was added a solution of 4-methyl-3-nitrobenzoyl chloride in DCE (25 mL) over 30 minutes. After the addition was complete the resulting cloudy mixture was stirred at rt for 2h then the mixture was successively washed with 10% aqueous citric acid (2 x 75 mL) and brine (100 mL), then dried over anhydrous sodium sulfate. The solution was diluted with EtOAc (100 mL), filtered, and concentrated *in vacuo* to a volume of approximately 50 mL. The mixture was

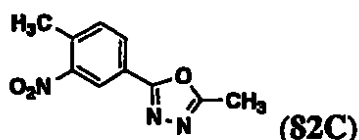
diluted with hexanes (50 mL) and sonicated for a few minutes, and the resulting precipitated solid was collected by vacuum filtration and dried *in vacuo* to afford 4.7 g (74%) of compound (82A) as a white solid. HPLC t_R = 2.54 min. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10.30 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).

Step B:



Compound 82A (4.4g, 15 mmol) as a solid was added in portions to trifluoroacetic acid (45 mL) at 0°C and the mixture was stirred at this temperature for 30 min and at rt for an additional 30 minutes. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the resulting white solid was partitioned between 2N aq sodium carbonate (200 mL) and EtOAc (200 mL). The layers were separated and the aqueous portion extracted with additional EtOAc (5 x 100 mL), and the combined extracts were washed with brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield 2.96g (99%) of compound (82B) as a white solid. HPLC t_R = 1.05 min. ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 10.20 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 5.43 (br s, 2H), 2.56 (s, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 196.3$.

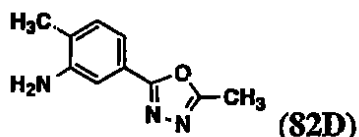
Step C:



A suspension of compound 82B (2.9g, 15 mmol) in triethyl orthoacetate (50 mL) was heated to 100°C giving a clear solution. After heating at this temperature for 2 h, the mixture was heated to 130°C for an additional hour then cooled to rt and heterogeneously concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in EtOAc (250 mL) and washed with water (100 mL) and brine (75 mL) then dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 3.2 g of

compound **82C** as a light yellow solid. HPLC t_R = 2.45 min. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

Step D:

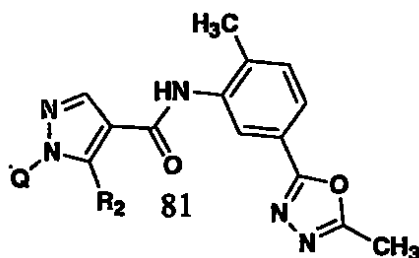


To a suspension of compound **82C** (0.37 g) in EtOH (40 mL) was added 5% Pd/C (35 mg) and the mixture was allowed to stir under an atmosphere of hydrogen at rt for 2h. The mixture was filtered through Celite and the resulting clear filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was triturated with methanol. Filtration and drying of the collected solid afforded 220 mg of compound **82D** as an off-white solid. HPLC t_R = 1.19 min. ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.23 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 190.3$.

Step E: Example 82

A mixture of 5-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (28 mg, 0.14 mmol), 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (33 mg, 0.17 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (23 mg, 0.17 mmol) in anhydrous DMF (0.4 mL) was reacted at rt for 1.5 h. At this time, aniline (**82D**) was added as solid followed by DIPEA (36 μL , 0.20 mmol). The resulting mixture was then heated at 60°C for 16 h then the solution was diluted with water (0.4mL) and allowed to cool to RT. The resulting solids were collected by vacuum filtration and dried *in vacuo* to afford 33 mg of the title compound as a tan solid. HPLC Ret. Time: 2.78 min. LCMS MH^+ (m/z) 374.

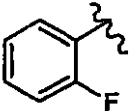
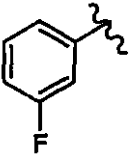
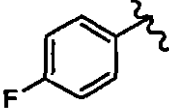
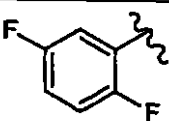
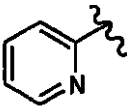
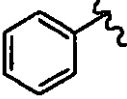
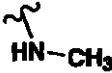
Examples 83-88



Examples 83-88, having the above formula wherein the variables Q and R₂ have the values reported in shown in Table 6, were prepared following the procedure described in the preparation of Example 82. Starting materials are either
5 commercially available, can be prepared according to the Schemes herein, or applying procedures known in the field.

TABLE 6

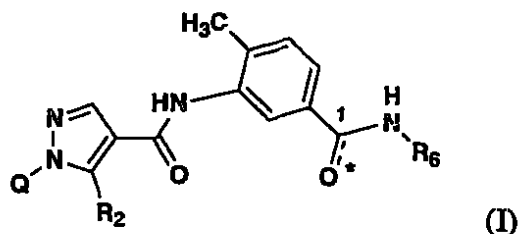
10

Ex. No.	Q	R ₂	HPLC Ret. Time (min)	Mass Spec. M+H ⁺ (m/z)
83		CH ₃	2.75	392
84		CH ₃	2.85	392
85		CH ₃	2.82	392
86		CH ₃	2.80	410
87		CH ₃	2.54	375
88			2.86	389

46 48

We claim:

1. A compound having the formula (I),



or a pharmaceutically-acceptable salt, prodrug, solvate, isomer, and/or hydrate thereof, wherein:

Q is an optionally-substituted phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl ring;

the bond between the oxygen atom O* and the adjacent carbon atom C1 either (i) is a double bond to define a carbonyl group [C(=O)], wherein R₆ is C₁₋₆alkyl or cyclopropyl; or (ii) is a single bond, wherein when a single bond, said oxygen atom O* is further bonded to the group R₆ and taken together with R₆ and the adjacent nitrogen atom define an optionally-substituted oxadiazolyl ring, the bond between C1 and the adjacent nitrogen atom being a double bond; and R₂ is selected from C₁₋₆alkyl, amino, alkylamino, substituted alkylamino, cycloamino, substituted cycloamino, and C₁₋₆alkyl substituted with one to two of amino, alkylamino, substituted alkylamino, cycloamino, and/or substituted cycloamino.

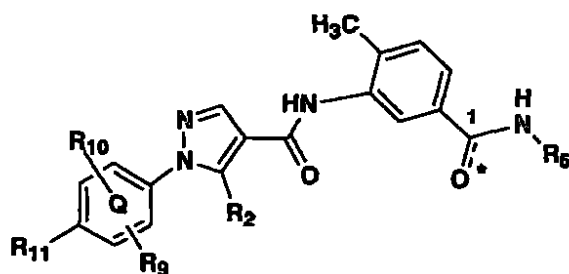
2. A compound according to claim 1, wherein,

R₂ is selected from C₁₋₆alkyl, NR₇R₈, and C₁₋₆alkyl substituted with a group NR₇R₈;

R₇ and R₈ are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, and C₃₋₆cycloalkyl, wherein each of said groups R₇ and R₈ are in turn optionally substituted with one to two of OH, O(C₁₋₄alkyl), imidazolyl, pyridyl, phenyl, tetrahydrofuryl, NH₂, NH(C₁₋₄alkyl), N(C₁₋₄alkyl)₂, and N-morpholinyl, or alternatively, R₇ and R₈ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to

form a morpholinyl, piperidinyl, or piperazinyl ring; and/or pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, solvates, isomers, and/or hydrates thereof.

3. A compound according to claim 1, having the formula,



5

wherein Q is a phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl ring, and R₉,

R₁₀, and R₁₁ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, O(C₁₋₄alkyl), halogen, haloC₁₋₄alkyl, cyano, SO₂(C₁₋₄alkyl), and/or nitro;

R₂ is selected from C₁₋₄alkyl, NR₇R₈, and C₁₋₄alkyl substituted with a group NR₇R₈;

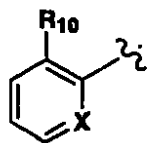
10

R₇ and R₈ are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, and C₃₋₆cycloalkyl, wherein each of said groups R₇ and R₈ are in turn optionally substituted with one to two of OH, O(C₁₋₄alkyl), imidazolyl, pyridyl, phenyl, tetrahydrofuryl, NH₂, NH(C₁₋₄alkyl), N(C₁₋₄alkyl)₂, and N-morpholinyl, or alternatively, R₇

15

and R₈ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a morpholinyl, piperidinyl, or piperazinyl ring; and/or pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, solvates, isomers, and/or hydrates thereof.

4. A compound according to claim 1, wherein ring Q is a group

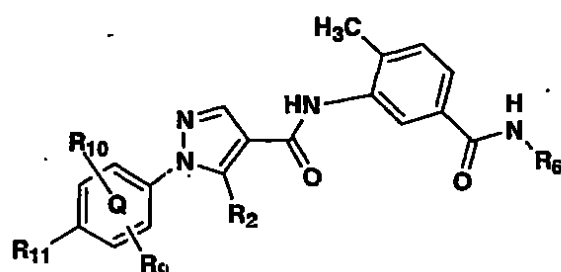


20

wherein R₁₀ is halogen or trifluoromethyl, and X is CH or N; R₂ is NH₂ or CH₃, and/or a pharmaceutically-acceptable salt, prodrug, solvate, isomer, or hydrate thereof.

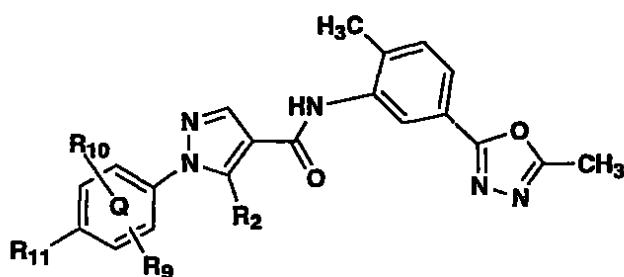
5. A compound according to claim 1, having the formula,

25



wherein R_6 is C_{1-4} alkyl or cyclopropyl; Q is a phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl ring, and R_9 , R_{10} , and R_{11} are each independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, $O(C_{1-4}$ alkyl), halogen, halo C_{1-4} alkyl, cyano, $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), and/or nitro; and/or pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, solvates, isomers, and/or hydrates thereof.

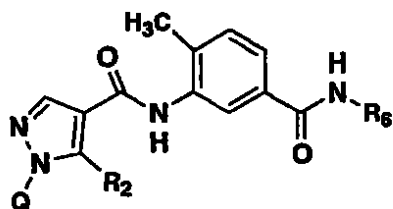
6. A compound according to claim 1, having the formula,



wherein Q is a phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl ring, and R_9 , R_{10} , and R_{11} are each independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, $O(C_{1-4}$ alkyl), halogen, halo C_{1-4} alkyl, cyano, $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), and/or nitro; and/or pharmaceutically-acceptable salts, prodrugs, solvates, isomers, and/or hydrates thereof.

7. A compound according to claim 6, wherein R_2 is C_{1-4} alkyl or NR_7R_8 , wherein R_7 is hydrogen or C_{1-4} alkyl, and R_8 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_3 -cycloalkyl, or a C_{1-4} alkyl substituted with OH, methoxy, pyridyl, tetrahydrofuryl, NH_2 , NHC_{1-4} alkyl, $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, imidazolyl, and N-morpholinyl; or alternatively, R_7 and R_8 combine to form morpholinyl, piperidinyl, or piperazinyl.

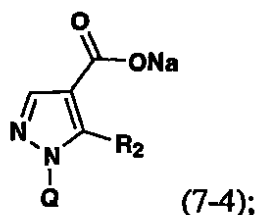
8. A pharmaceutical composition comprising at least one compound according to any one of claims 1 through 8 and a pharmaceutically-acceptable carrier or diluent.
9. Use of a compound according to any one of claims 1 through 8 in preparing a medicament for treating an inflammatory disorder.
10. Use of a compound as in claim 9 in which the inflammatory disorder is selected from the group consisting of asthma, adult respiratory distress syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, chronic pulmonary inflammatory disease, diabetes, inflammatory bowel disease, osteoporosis, psoriasis, graft vs. host rejection, atherosclerosis, pain, and arthritis including rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, traumatic arthritis, rubella arthritis, gouty arthritis and osteoarthritis.
11. Use of a compound according to any one of claims 1 through 8 in preparing a medicament for modulating p38 kinase activity in a mammal.
12. A process of making compounds having the formula (Ie),



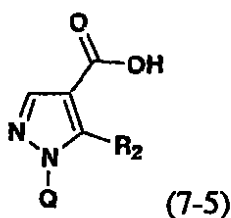
(Ie)

wherein R₆ is alkyl or cyclopropyl, Q is as defined in claim 1, and R₂ is alkyl or aminoalkyl, comprising:

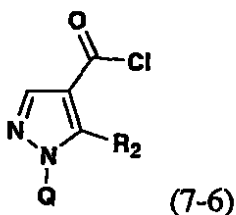
reacting an acetoacetate compound, such as ethyl 3-oxobutanoate with a methanamine, such as dimethoxy-N-N-dimethylmethanamine, in the presence of solvent and appropriate hydrazine having the formula QNHNH₂, wherein Q is as defined in claim 1, followed by addition of NaOH, to provide a sodium salt compound having the formula,



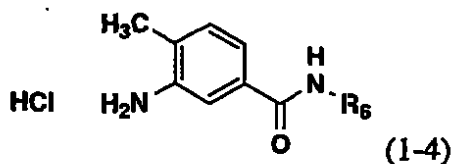
reaction the sodium salt (7-4) with acid to provide a carboxylic acid having the formula (7-5),



- 5 then converting said carboxylic acid to acid chloride upon reaction with thionyl chloride to provide a compound (7-6),

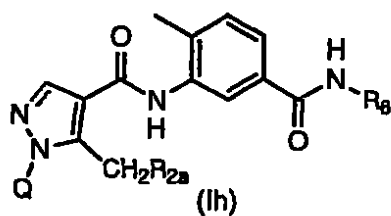


then reacting the acid chloride with benzamide hydrochloride having the formula (1-4),



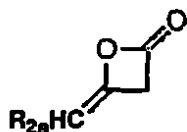
to provide compounds having the formula (Ie).

13. A process for making compounds having the formula (Ih),

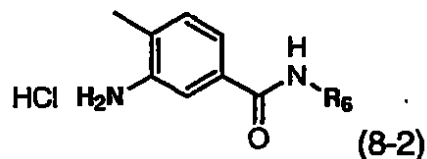


wherein Q is as defined in claim 1, and R₆ is alkyl or cyclopropyl, and R_{2a} is hydrogen, alkyl, cycloamino, or aminoalkyl, comprising

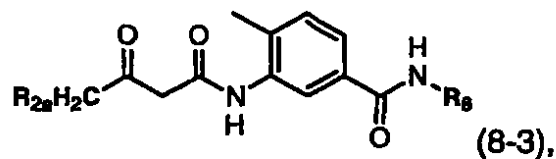
reacting diketene having the formula,



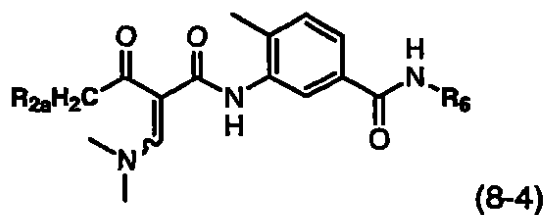
5 with benzamide hydrochloride compound having the formula (8-2),



with DIPEA in solvent to provide compounds having the formula (8-3),



10 then adding DMF-DMA and removing DCM to provide compounds having the formula (8-4),



which upon reaction with hydrazine (QNHNH₂), such as phenylhydrazine, in solvent such as EtOH, provides compounds of formula (Ib).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/13604

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C07D 231/18; A61K 31/4155

US CL : 548/374.1, 375.1; 514/406

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 548/374.1, 375.1; 514/406

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN Databases Online, FILE REG, FILE CAPLUS; EAST, WEST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Database CAPLUS on STN, AN:2003:356201, ATKINSON, R. N. et al, "Pyrazolecarboxamides and sulfonamides as sodium channel blockers," 01 November 2002 (01.11.2002), see abstract.	3



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier application or patent published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 October 2004 (01.10.2004)

Date of mailing of the international search report

15 OCT 2004

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Janet L. Coppins

Telephone No. (571) 272-1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/13604

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1,2 and 4-13
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/13604

Continuation of Box II Reason 2:

In these claims, the numerous variables (e.g. R2, R6, R9, R10, R11, Q, etc), their voluminous complex meanings (e.g. "cycloamino), their seemingly endless permutations and combinations make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be made on the first discernable invention in the claims, which is the first named compound of claim 3.

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

18 Noviembre 2004 (18.11.2004)



(10) Número de Publicación Internacional:

WO 2004/099156 A1

53

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 231/18, A61K 31/4155

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/013604

(22) Fecha de Presentación Internacional:
03 Mayo 2004 (03.05.2004)

(25) Lenguaje de presentación: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Fecha de Prioridad:
60/467.029 1 Mayo 2003 (01.05.2003) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US):
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route 206 and
Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): DYCKMAN,
Alaric [US/US]; 7 Dorothea Terrace, Lawrenceville, NJ 08648 (US).
DAS, Jagabandhu [US/US]; 38 Martin Lane, Mercerville, NJ 08619
(US). LEFATHERIS, Katerina [US/US]; 92 Richmond Drive,
Skillman, NJ 08558 (US). LIU, Chunjian [CN/US]; 52 Stanford Road
East, Pennington, NJ 08534 (US). ZHAO, Rulin [CN/US]; 42 Manley
Road, Pennington, NJ 08543 (US). CHEN, Bang-Chi [CA/US]; 28
Marion Drive, Plainsboro, NJ 08538 (US). WROBLESKI, Stephen, T.
[US/US]; 1507 South Branch Drive, Whitehouse Station, NJ 08889
(US).

(74) Agente: WINSLOW, Anastasia, et al; Bristol-Myers Squibb
Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera, para
cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

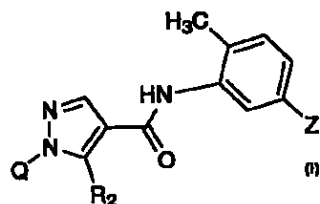
(84) Estados designados (a menos que se indique de otra manera,
para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente
Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente
Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SL, SK, TR), Patente
OAPI (BF, BJ, CE, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Publicada

- con el reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del tiempo límite para enmendar las
reivindicaciones y ser publicadas en el evento de recepción
las enmiendas

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las
"Notas de dirección sobre códigos y abreviaciones" que aparecen
al inicio de cada publicación regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: COMPUESTOS DE PIRAZOL-AMIDA ARIL-SUSTITUIDOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE CINASA



(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), y sales, profármacos, solvatos, isómeros, y/o hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables, en los cuales Q es un anillo fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo opcionalmente sustituido; R₂ es alquilo o un grupo amino como se define en este documento y Z es oxadiazolilo opcionalmente sustituido o -C(=O)NR₆, en donde R₆ es alquilo o ciclopropilo inferior. Los compuestos son sorprendentemente ventajosos en la preparación de medicamentos para tratar condiciones relacionadas con cinasa p38 y/o en la preparación de medicamentos para uso en el tratamiento de trastornos o condiciones inflamatorios en un paciente.

34

COMPUESTOS DE PIRAZOL-AMIDA ARIL-SUSTITUIDOS ÚTILES COMO
INHIBIDORES DE CINASA

Campo de la Invención

5 Esta invención se refiere a compuestos derivados de
pirazol útiles para tratar condiciones asociadas con cinasa
p38. La invención además pertenece a composiciones
farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de
conformidad con la invención útiles para tratar condiciones
10 asociadas con cinasa p38, y métodos para inhibir la actividad
de cinasa p38 en un mamífero.

Antecedentes de la Invención

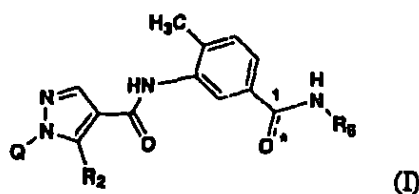
Un gran número de citosinas participan en la
15 respuesta inflamatoria, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α .
La sobreproducción de citosinas tal como IL-1 y TNF- α están
implicadas en una amplia variedad de enfermedades, incluyendo
enfermedades inflamatorias del intestino, artritis
reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, apoplejía por
20 endotoxina, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, y
insuficiencia cardíaca congestiva, entre otras [Henry et al.,
Drugs Fut, Vol. 24(1999), en pp.1345-54; Salituro et al.,
Curr. Med. Chem., Vol. 6 (1999) en pp.807-823]. La evidencia
en pacientes humanos indica que antagonistas de la proteína
25 de citocinas son efectivos en el tratamiento de enfermedades
inflamatorias crónicas, tal como, por ejemplo, anticuerpo
monoclonal para TNF- α (Enbrel) [Rankin et al., Br. J.
Rheumatol., Vol. 34 (1995), en pp.334-42], y proteína de
fusión Fc del receptor TNF- α soluble (Etanercept) [Moreland
30 et al., Ann. Intern. Med., Vol. 130 (1999), en pp.478-86].

La biosíntesis de TNF- α ocurre en muchos tipos de células en respuesta a un estímulo externo, tal como, por ejemplo, un mitógeno, un organismo infeccioso, o trauma. Mediadores importantes de la producción de TNF- α incluyen a la cinasas de proteína activada por mitógenos (MAP), una familia de cinasas de la proteína Ser/Thr que activan sus sustratos por fosforilación. Las cinasas MAP son activadas en respuesta a varios estímulos de estrés, que incluyen pero no se limitan a citocinas proinflamatorias, endotoxina, luz ultravioleta, y apoplejía osmótica.

Una cinasa MAP importante es la cinasa p38, también conocida como proteína enlazadora del fármaco anti-inflamatorio supresora de citosina (CSBP) o IK. La activación de p38 requiere doble fosforilación por cinasas de cinasas MAP en los extremo 5' (MKK3 y MKK6) en treonina y tirosina dentro de una porción Thr-Gly-Tyr característica de isozimas p38. Existen cuatro isoformas conocidas de p38, es decir, p38- α , p38 β , p38 γ , y p38 δ . Las isoformas α y β se expresan en células inflamatorias y son mediadores claves de producción de TNF- α . La inhibición de las enzimas p38 α y β en células resulta niveles reducidos de expresión TNF- α . También, administrar inhibidores p38 α y β en modelos de animal de la enfermedad inflamatoria ha establecido la efectividad de estos inhibidores tratando aquellas enfermedades. La presente invención proporciona compuestos derivados de pirazol, útiles como inhibidores de cinasa, en particular, como inhibidores de cinasa p38 α y β .

DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención pertenece a compuestos que



tienen la fórmula (I),

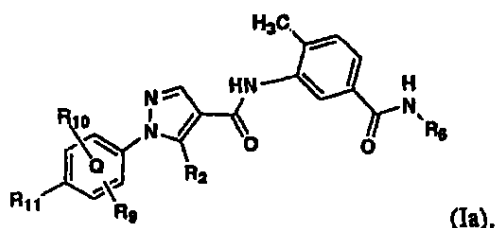
5

y sales, profármacos, solvatos, isómeros, y/o hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables, los cuales son ventajosos como inhibidores de cinasa p38, en donde,

- 10 Q es un anillo de fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, opcionalmente sustituido; el enlace entre el átomo de oxígeno O* y el átomo de carbono adyacente C1 ya sea (i) es un enlace doble para definir un grupo carbonilo [C(=O)], en donde R₆ es alquilo C₁₋₆ o
- 15 ciclopropilo; o (ii) es un enlace sencillo, en donde cuando un enlace sencillo, dicho átomo de oxígeno O* es además enlazado al grupo R₆ y toma lugar junto con el átomo de nitrógeno adyacente y R₆ define un anillo de oxadiazolilo opcionalmente sustituido; el enlace entre C1
- 20 y el átomo de nitrógeno adyacente es un doble enlace; y R₂ se selecciona de alquilo C₁₋₆, amino, alquilamino, alquilamino sustituido, cicloamino, cicloamino sustituido, y alquilo C₁₋₆ sustituido de uno a dos de amino, alquilamino, alquilamino sustituido, cicloamino, y/o
- 25 cicloamino sustituido.

De conformidad, un aspecto de la invención se refiere a compuestos que tienen fórmula (Ia),

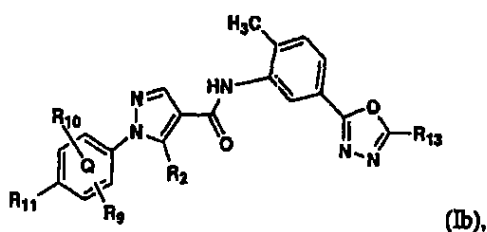
30



57

en donde R_6 es alquilo C_{1-6} o ciclopropilo, R_2 es como se define anteriormente, Q es fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, y R_5 , R_{10} y R_{11} son sustituyentes opcionales como se define en este documento para arilo y/o heteroarilo, así como sales, profármacos, solvatos, isómeros, y/o hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula,



en donde R_2 es como se define anteriormente, Q es fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, y R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{13} son sustituyentes opcionales como se define en este documento para arilo y/o heteroarilo, así como sales, profármacos, solvatos, isómeros, y/o hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporcionan métodos para usar compuestos de fórmula (I) para preparar un medicamento útil para modular la cinasa p38 en un mamífero. De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de conformidad con la fórmula (I), y/o fórmulas (Ia) y/o (Ib), y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de

50

conformidad con la reivindicación 1, y/o de al menos un compuesto de conformidad con la fórmula (I), y/o fórmulas (Ia) y/o (Ib), y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para elaborar una composición farmacéutica para 5 tratar un trastorno o condición inflamatoria.

Definiciones

Las siguientes son definiciones de términos usados en la presente especificación y reivindicaciones. La definición inicial se proporciona para un grupo o término en 10 este documento aplicado para aquel grupo o término a través la presente especificación y reivindicaciones en este documento individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique lo contrario.

Los términos "alquilo" y "alq" se refieren a un 15 radical alcano (hidrocarburo) de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono. Grupos "alquilo" ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-metilpropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 20 dimetilpentilo, dietilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, y similares. El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a un radical alcano (hidrocarburo) de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n- 25 butilo, t-butilo, e isobutilo. Un alquilo inferior es un "alquilo C₁-C₄". Cuando se usa alquilo, alquilo inferior (o alquilo C₁-C₄) como sufijo después de otro grupo nombrado, tal como "hidroxialquilo" o hidroxil(alquilo inferior), este se piensa para referirse a un alquilo o alquilo inferior 30 (alquilo C₁-C₄) que está enlazado a este uno, dos o tres de

9

los otros, grupo(s) nombrado(s) específicamente de cualquier punto de unión en ya sea la cadena recta o ramificada del alquilo. Como un ejemplo adicional, arilalquilo incluye grupos tal como bencilo o feniletilo. Cuando el término

5 "sustituido" es usado con tales grupos, como en "arilalquilo sustituido" o "alcoxialquilo sustituido", se entenderá que ya sea la porción alquilo, la otra porción nombrada, o ambas, pueden ser sustituidas con grupos seleccionados de aquellos citados en este documento como apropiados, por ejemplo, para

10 la porción alquilo, los grupos pueden ser seleccionados de aquellos citados abajo para alquilo sustituido, y para el otro, grupo nombrado específicamente, los grupos pueden ser seleccionados de aquellos mencionados abajo para tal grupo.

"Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo

15 como se define anteriormente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, más preferiblemente 1 a 2 sustituyentes, en cualquier punto disponible de unión en la cadena recta y/o ramificada. Sustituyentes ejemplares pueden incluir pero no se limitan a

20 uno o más de halógeno, haloalquilo (por ejemplo, un sustituyente halo sencillo o sustituyentes halo múltiples que forman, en el último caso, grupos tal como un grupo de perfluoroalquilo que incluye por ejemplo, $-\text{CHCl}_2$ y/o CF_3), haloalcoxilo (por ejemplo, que incluye trifluorometoxi),

25 ciano, nitro, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, arilo, OR_a , SR_a , S(=O)R_e , $\text{S(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{P(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{S(=O)}_2\text{OR}_e$, $\text{P(=O)}_2\text{OR}_e$, P(=O)(OR)_2 , NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$, C(=O)OR_a , C(=O)R_a , $\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$, OC(=O)R_a , $\text{C(=O)ONR}_b\text{R}_c$, $\text{OC(=O)NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C(=O)OR}_a$,

30 $\text{NR}_d\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C(=O)R}_a$, y/o

bD

$NR_bP(=O)_2R_e$, en donde R_a , R_b , R_c , R_d y R_e se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquenilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heterociclo(alquilo), heteroaril(alquilo), cicloalquilo, arilo, heterociclo, y/o heteroarilo, excepto R_e no es hidrógeno; y adicionalmente, cuando R_b y R_c están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden estar unidos juntos para formar un grupo cicloamino. Cada uno de R_a , R_b , R_c , R_d y/o R_e en las porciones alquilo y/o cíclicas en cambio pueden ser

5
 10 opcionalmente sustituidas con uno o tres grupos, preferiblemente sustituidas con hasta dos grupos (0 a 2 grupos), seleccionados de alquilo inferior, alquenilo inferior, R_f , y un alquilo inferior o alquenilo inferior sustituido de uno a dos R_f , en donde R_f se selecciona de uno o

15 más de ciano, halógeno, haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , ceto(=O) (en donde la valencia permite), nitro, OH, O(alquilo C_1-C_4), SH, S(alquilo C_1-C_4), S(=O)(alquilo C_1-C_4), S(=O)₂(alquilo C_1-C_4), NH₂, NH(alquilo C_1-C_4), N(alquilo C_1-C_4)₂, NH(cicloalquilo), NH(fenilo), fenilo, bencilo, fenoxi,

20 benciloxi, NHS(=O)₂(alquilo), S(=O)₂NH₂, S(=O)₂NH(alquilo C_1-C_4), S(=O)₂N(alquilo C_1-C_4)₂, S(=O)₂NH(cicloalquilo), S(=O)₂NH(fenilo), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C_1-C_4), C(=O)H, C(=O)(alquilo C_1-C_4), C(=O)NH₂, C(=O)NH(alquilo C_1-C_4), C(=O)N(alquilo C_1-C_4)₂, C(=O)NH(cicloalquilo),

25 C(=O)NH(fenilo), C(=O)ONH₂, C(=O)ONH(alquilo C_1-C_4), C(=O)ON(alquilo C_1-C_4)₂, C(=O)ONH(cicloalquilo), C(=O)ONH(fenilo), NHC(=O)O alquilo C_1-C_4 , N(alquilo C_1-C_4)C(=O)O(alquilo C_1-C_4), NHC(=O)NH₂, NHC(=O)NH(alquilo C_1-C_4), NHC(=O)N(alquilo C_1-C_4)₂, NHC(=O)NH(cicloalquilo),

30 NHC(=O)NH(fenilo), NHC(=O)H, y/o NHC(=O)(alquilo C_1-C_4).

61

El término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono. Ejemplarmente tales grupos incluyen etenilo y alilo.

5 Alquenilo inferior significa un grupo alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono. "Alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente de 1 a 4 sustituyentes, más preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes, con cualquier punto disponible de
10 enlace. Sustituyentes ejemplares pueden incluir, pero no se limitan a, alquilo, alquilo sustituido, y aquellos grupos mencionados anteriormente sustituyentes ejemplares para grupos alquilo sustituidos.

El término "alquinilo" se refiere a un radical de
15 hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono. Ejemplarmente tales grupos incluyen etinilo. "Alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4
20 sustituyentes, más preferiblemente 1 a 2 sustituyentes, en cualquier punto disponible de enlace. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquilo sustituido, y aquellos grupos mencionados anteriormente como sustituyentes ejemplares para grupos alquilo sustituidos.

25 El término "alcoxi" se refiere al grupo OR_g , en donde R_g se selecciona de alquilo, alquenilo, o cicloalquilo. Un alcoxi C_1-C_4 es un grupo alcoxi OR_g en donde R_g es un alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 . Un grupo alcoxi sustituido es un grupo alcoxi como se define anteriormente en donde al
30 menos una de las porciones alquilo, alquenilo, y/o

62

cicloalquilo es sustituida con uno o más, preferiblemente 1 a 4, más preferiblemente 1 a 2, grupos seleccionados de aquellos mencionados anteriormente para grupos alquenilo sustituidos.

5 El término "amino" se refiere a NH_2 , y un alquilamino se refiere a un grupo amino en donde uno o ambos de los átomos de hidrógeno es o son reemplazados con un grupo seleccionado de alquilo, alquenilo, y/o cicloalquilo. De esta manera, alquilamino se refiere al grupo NR_hR_i , en donde R_h y
10 R_i se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquenilo, y/o cicloalquilo, con la condición que R_h y R_i no sean ambos hidrógeno. "Aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente sustituido con un grupo amino, y un "alquilaminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se
15 define anteriormente sustituido con uno o más grupos alquilamino. Un grupo alquilamino sustituido es un grupo alquilamino en donde al menos una de las porciones alquilo, alquenilo, y/o cicloalquilo es sustituida con uno o más, preferiblemente 1 a 4, más preferiblemente 1 a 2, grupos
20 seleccionados de aquellos mencionados en este documento como apropiados para la porción nombrada. De esta manera, por ejemplo, un grupo alquilamino opcionalmente sustituido se refiere al grupo $-\text{NR}'\text{R}''$, en donde R' y R'' se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo
25 sustituido, cicloalquilo, y cicloalquilo sustituido, con la condición que R' y R'' no sean ambos hidrógeno, en el caso en que el grupo es amino y no alquilamino opcionalmente sustituido.

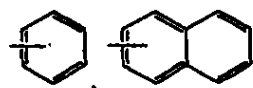
Un grupo cicloamino se refiere a un grupo $-\text{NR}'\text{R}''$,
30 en donde R' y R'' se juntan para formar un anillo heterociclo

63

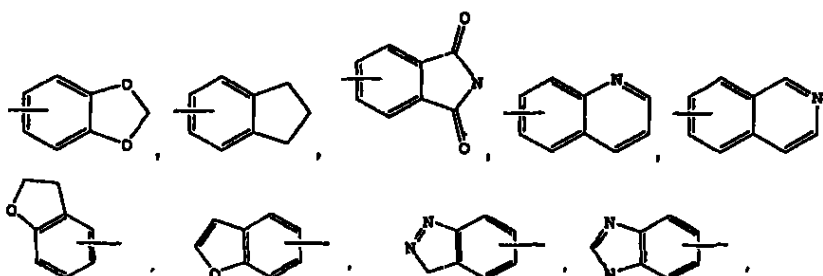
monocíclico, tal como, por ejemplo, N-morfolinilo, N-piperidinilo, N-piperazinilo y similares. Un "cicloamino sustituido" es un grupo cicloamino que tiene uno o más, preferiblemente uno a 4, más preferiblemente uno a 2, sustituyentes seleccionados de aquellos mencionados abajo para grupos heterociclo sustituidos.

El término "alquiltio" se refiere al grupo SR_g , en donde R_g se selecciona de alquilo, alquenilo, y cicloalquilo. Un alquiltio C_1-C_4 es un grupo alquiltio SR_g , en donde R_g es un alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 . Un grupo alquiltio sustituido es un grupo alquiltio en donde al menos una de las porciones alquilo, alquenilo, y/o cicloalquilo es sustituida con uno o más, preferiblemente 1 a 4, más preferiblemente 1 a 2 grupos seleccionados de aquellos mencionados anteriormente para grupos alquenilo sustituidos.

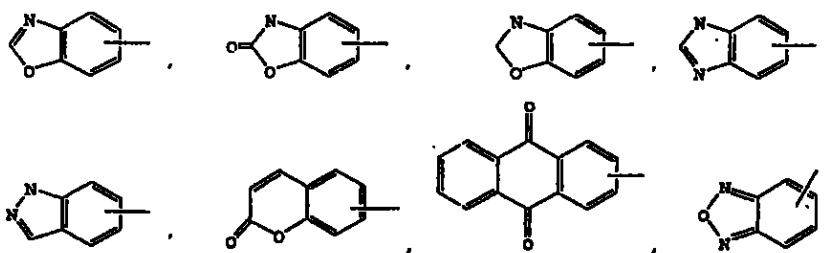
El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburo cíclicos, aromáticos los cuales tienen de 1 a 3 anillos aromáticos, que incluye fenilo y naftilo. El grupo arilo puede tener fusionado a este un segundo o tercer anillo el cual es un anillo heterociclo, cicloalquilo, o heteroarilo, con la condición que en este caso el punto de enlace será la porción arilo del sistema de anillo. De esta



manera, los grupos arilo ejemplares incluyen



64



y así sucesivamente.

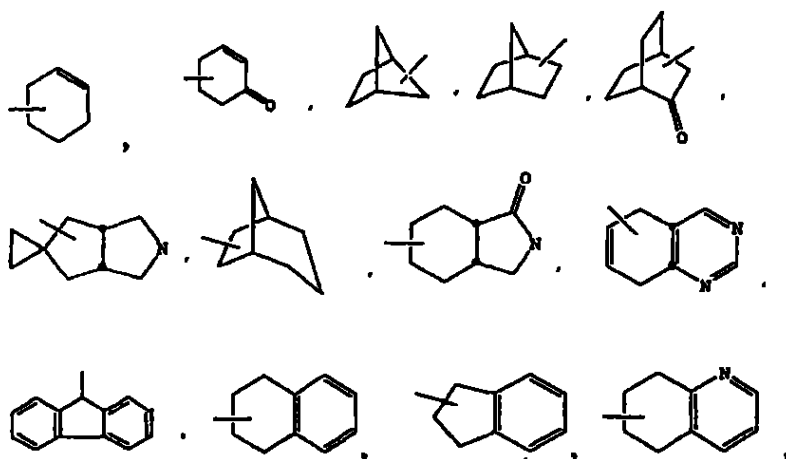
"Arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido por uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes, más preferiblemente 1 a 2 sustituyentes, en cualquier punto de enlace del anillo de arilo, y/o de cualquier anillo adicional fusionado de este. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquilo sustituido, y en donde la valencia permite a estos grupos mencionados anteriormente sustituyentes ejemplares para grupos alquilo sustituidos.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo cíclico completamente saturado y parcialmente insaturado que contiene de 1 a 3 anillos y 3 a 8 carbonos por anillo. Ejemplarmente tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc. Un anillo cicloalquilo puede tener un átomo del anillo de carbono reemplazado con un grupo carbonilo (C=O), como se ilustra abajo. Los grupos cicloalquilo incluyen tales anillos que tienen un segundo o tercer anillo fusionado a este que es un grupo heterociclo, heteroarilo, o arilo, con la condición que en tales casos el punto de unión es la porción de cicloalquilo del sistema de anillo. El término "cicloalquilo" también incluye tales anillos que tienen un segundo o tercer

61
anillo unido al anillo o sistema de anillo en una forma
espiro en donde el anillo espiro es ya sea un anillo
heterociclo o carbocíclico.

"Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo
5 cicloalquilo como se define anteriormente que tiene uno o
más sustituyentes, preferiblemente de 1 a 4 sustituyentes,
más preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes, en cualquier
punto disponible de unión en ya sea anillo cicloalquilo y en
donde la valencia permite en cualquier de los anillos
10 fusionados o unidos a este. Sustituyentes ejemplares
incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquilo sustituido,
y aquellos grupos mencionados anteriormente como
sustituyentes ejemplares para grupos alquilo sustituidos.

Además, como ejemplos de ilustración no limitantes
15 de anillos cicloalquilo pueden incluir,



25 y similares.

Los términos "heterociclos", "heterocíclico" y
"heterociclo", se refiere a grupos cíclicos completamente
saturados o parcialmente insaturados no aromáticos (por
ejemplo, sistemas de anillo monocíclico de 4 a 7 elementos,
30 bicíclico de 7 a 11 elementos, o tricíclicos de 10 a 16

64

elementos) los cuales tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y/o azufre pueden opcionalmente ser oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden opcionalmente ser cuaternizados. Un anillo heterociclo puede tener un átomo del anillo de carbono reemplazado con un grupo carbonilo (C=O), como se ilustra anteriormente para grupos cicloalquilo. El grupo heterocíclico puede estar unido al resto de la molécula en cualquier átomo de nitrógeno o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo. Adicionalmente, el grupo heterociclo puede tener un segundo o tercer anillo unido a este en una forma espiro o fusionada, con la condición que el punto de unión para el grupo heterociclo. Un anillo espiro unido puede ser un anillo carbocíclico o heterocíclico y el segundo y/o tercer anillo fusionado puede ser un anillo cicloalquilo, arilo o heteroarilo. Grupos heterocíclicos monocíclos ejemplares incluyen azetidínilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, y similares.

Grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, benzopirrolidinilo, benzopirazolinilo, benzoimidazolidinilo, benzopiperidinilo, benzopiperazinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, dihidroisoindolilo y similares.

"Heterociclos sustituidos," "heterocíclico

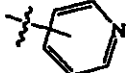
67

sustituido," y "heterociclo sustituido" se refiere a grupos heterociclos, heterocíclico o heterociclo sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, más preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes, en cualquier punto disponible de unión al anillo heterociclo y/o cualquier anillo fusionado o unido de este en una forma espiro. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquilo sustituido, y aquellos grupos mencionados anteriormente sustituyentes ejemplares para grupos alquilo sustituidos.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos cíclicos aromáticos (por ejemplo, sistemas de anillo monocíclicos de 5 a 6 elementos, bicíclicos de 7 a 11 elementos, o tricíclico de 10 a 16 elementos) los cuales tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomo de carbono. Cada anillo del grupo heteroarilo contiene un heteroátomo que puede tener 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y/o azufre pueden opcionalmente ser oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden opcionalmente ser cuaternizados. (El término "heteroarilio" se refiere a un grupo heteroarilo que porta un átomo de nitrógeno cuaternario y además una carga positiva). El grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula en cualquier átomo de nitrógeno o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo. Adicionalmente, el grupo heteroarilo puede tener un segundo o tercer anillo heterocíclico o carbocíclico (cicloalquilo o arilo) fusionado a este con la condición que el punto de unión es para el grupo heteroarilo.

6

Grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares incluyen pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, furilo, tiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo [es decir,

5 ], piridazinilo [es decir, ], pirimidinilo

[es decir, ], pirazinilo [es decir, ],

10 triazinilo, y similares. A menos que la referencia sea hecha a un punto específico de unión, por ejemplo, como en piridi-2-ilo, piridazin-3-ilo, se pretende que tales grupos heteroarilo puedan ser enlazados a otra porción en cualquier punto disponible de unión.

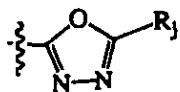
15 Grupos heteroarilo bicíclicos incluyen benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, cromenilo, indolilo, indazolilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiraniilo, benzofurilo, benzofurazanilo, benzopiraniilo, cinolinilo, quinoxalinilo, 20 pirrolopiridilo, furopiridinilo, (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo, triazinilazepinilo, y similares.

"Heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo sustituidos con uno o más sustituyentes como
25 permite la valencia, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes, más preferiblemente 1 a 2 sustituyentes, en cualquier punto disponible de unión al anillo heteroarilo y/o cualquier anillo fusionado a este. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquilo sustituido, y aquellos
30 grupos mencionados anteriormente como sustituyentes

ejemplares para grupos alquilo sustituidos.

Cuando se hace referencia a un anillo específicamente nombrado arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterociclo opcionalmente sustituido, los sustituyentes 5 opcionales pueden ser seleccionados como permite la valencia para grupos mencionados anteriormente para el género de anillos de los cuales el grupo específicamente nombrado es un miembro. Por ejemplo, "fenilo opcionalmente sustituido" incluye anillos de fenilo insustituídos así como anillos de 10 fenilo que contienen uno o más sustituyentes seleccionados de aquellos mencionados anteriormente para grupos arilo. "Piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo opcionalmente sustituido," incluye anillos de piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo insustituídos, así 15 como tales anillos que contienen uno o más sustituyentes seleccionados de aquellos mencionados anteriormente para grupos heteroarilo.

El término "oxadiazolilo opcionalmente sustituido" como se utiliza en este documento se pretende referirse al 20 grupo,



, en donde R_j se selecciona de sustituyentes mencionados anteriormente para grupos heteroarilo sustituidos.

25 El término "nitrógeno cuaternario" se refiere a un átomo de nitrógeno tetravalente positivamente cargado que incluye, por ejemplo, el nitrógeno positivamente cargado en un grupo tetraalquilamonio (es decir, tetrametilamonio, N-metilpiridinio), el nitrógeno positivamente cargado en 30 especies de amonio protonatado (por ejemplo,

20

trimetilhidroxiamonio, N-hidroxipiridinio), el nitrógeno positivamente cargado en N-óxidos de amina (por ejemplo, N-metil-morfolina-N-óxido, piridina-N-óxido), y el nitrógeno positivamente cargado en un grupo N-amino-amonio (por ejemplo, N-aminopiridinio).

Los términos "halógeno" o "halo" se refieren a cloruro, bromuro, fluoruro y/o yoduro.

El término haloalquilo se refiere a un grupo alquilo que tiene un sustituyente halo sencillo o sustituyentes halo múltiple que forma, por ejemplo, grupos tales como un grupo perfluoroalquilo que incluye triclorometilo o trifluorometilo (CCl_3 o CF_3). Un haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ se refiere a un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene uno o más sustituyentes halo.

El término haloalcoxi se refiere a un grupo alcoxi como se menciona anteriormente en donde la porción alquilo tiene un sustituyente halo sencillo o sustituyentes halo múltiples que forma, por ejemplo, grupos tales como un trifluorometoxi. Un haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ se refiere a un alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene uno o más sustituyentes halo.

El término "saturado" cuando se usa en este documento se pretende referirse a porciones completamente saturadas y parcialmente saturadas, e inversamente, "insaturada" se refiere a porciones completamente insaturadas y parcialmente insaturadas.

Cuando un grupo funcional es llamado "protegido", esto significa que el grupo esta en forma modificada para mitigar, especialmente evitar, reacciones laterales indeseadas en el sitio protegido. Grupos protectores adecuados para los métodos y compuestos descritos en este documento incluyen, sin limitación, aquellos descritos en

21
libros de texto estándar, tal como Greene, T.W. et al.,
Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, N.Y. (1999).

El término "selectivo" como se usa en este documento
con referencia a la capacidad de los compuestos reivindicados
5 para inhibir la actividad p38 significa que el compuesto en
cuestión tiene un nivel de actividad como se mide en ensayos
de enzima para inhibir la cinasa p38 α/β que es
significativamente mayor que la actividad del compuesto
inhibiendo una pluralidad otras cinasas que caen dentro de
10 familias a través de cinoma humano. El término "actividad
significativamente mayor" incluye la actividad de al menos un
compuesto que tiene aproximadamente 500 veces o más actividad
mayor para inhibir enzimas p38 α/β comparada con la actividad
del compuesto en la inhibición de otras cinasas, por ejemplo,
15 comparada con la actividad del compuesto en la inhibición de
aproximadamente veinticinco o más de otras cinasas, en otro
ejemplo, comparada con aproximadamente cincuenta o más de
otras cinasas, y aún en otro ejemplo, comparada con
aproximadamente 100 o más de otras cinasas. De este modo, un
20. inhibidor p38 selectivo como se define en este documento de
conformidad con una modalidad, inhibirá la isoforma- α de la
cinasa p38, la isoforma- β de la cinasa p38, y/o ambas formas
 α y β de la cinasa p38, al menos 500 veces mayor que la que
inhibirá cualquierá de una pluralidad de otras cinasas.
25 Además, por ejemplo, considerando una modalidad que involucra
la comparación con un ejemplo de veinticinco de otras
cinasas, los compuestos selectivos p38 tendrán actividad 500
veces mayor en la inhibición de la cinasa p38 α/β comparada
con cualquiera de cada una de las veinticinco cinasas
30 consideradas individualmente (por ejemplo, en una comparación

X2

de uno a uno). En otra modalidad de la invención, los compuestos son proporcionados teniendo al menos aproximadamente una actividad 1,000 veces mayor para inhibir la cinasa p38 α/β comparada con otras cinasas, por ejemplo, comparada con aproximadamente veinticinco o más, aproximadamente cincuenta o más, y aún en otro ejemplo, comparada con aproximadamente 100 o más de otras cinasas. Aún en otra modalidad de la invención, los compuestos son proporcionados teniendo al menos aproximadamente una actividad 5,000 veces mayor para inhibir la cinasa p38 α/β comparada con otras cinasas, por ejemplo, comparada con aproximadamente veinticinco o más de otras cinasas, comparada con aproximadamente cincuenta o más de otras cinasas, y aún en otro ejemplo, comparada con aproximadamente 100 o más de otras cinasas. El término "altamente selectivo" como se utiliza en este documento, significa el compuesto en cuestión que tiene al menos aproximadamente una actividad 10,000 veces menor para inhibir la enzima cinasa p38 α/β comparada con al menos treinta de otras cinasas, más preferiblemente, comparada con al menos aproximadamente cincuenta o más de otras cinasas. Cuando la referencia es elaborada en este documento para "otras cinasas", el solicitante intenta referirse a cinasas conocidas en el campo, diferentes a las cinasas p38 α/β . Por ejemplo, varias cinasas conocidas y familias de cinasas diferentes a la cinasa 38 α/β se identificaron en el documento WO 02/062804, y en Manning, G. et al., *The Protein Kinase Complement of the Human Genome*, Science (Washington, DC, United States) (2002), 298(5600), at pp. 1912-1916, 1933-1934, la cual se incorpora en este documento para referencia. "Otras cinasas" como se identifica

en este documento de este modo puede incluir, sin limitación, una o más cinasas elegidas a partir de las siguientes cinasas y/o familias de cinasas: CaMK1, CaMK2, CDK, DAPK, EMT, FGF, FMS, GSK3, LCK, PDGF-R, PKA, PCK, RAF, RIPK, LIMK-1, SYK, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, JAK, raf1, MEK1, EGF-R, RSK/RSK, IGF-R, IRAK, VEGF-R, P13K, PDK, HIPK, STKR, BRD, Wnk, NKF3, NKF4, NKF5, cinasa weel, Src, Abl, ILK, MK-2, IKK-2, RIPK, Cdc7, Ste11, Ste20, Ste7, Tec, Trk, y/c Nek, y así sucesivamente. Lo anterior es una lista no limitante, ejemplar, de otras cinasas. La mayoría de las proteínas cinasas p158 son identificadas, y el solicitante intenta incorporar cada una de estas proteína cinasas 518 diferente a la cinasa p38 en la definición del término "otras cinasas" como se utiliza en este documento.

Existen muchos ensayos de enzimas conocidos en el campo que pueden ser utilizados para medir los niveles de actividad para determinar la selectividad. El solicitante ha descrito ciertos ensayos de enzimas abajo, pero no intenta ser limitado para utilizar estos ensayos específicos con observación para la definición en este documento de selectividad.

A menos que se indique lo contrario, un heteroátomo con una valencia insatisfecha se entenderá que tiene suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias, como puede apreciar un experto en el campo.

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales las cuales están además dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de la fórmula I en este documento se entenderá por incluir referencia a sales de estas, a menos

74

que se especifique lo contrario. El término "sal(es)", como se utiliza en este documento, denota sales acídicas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. En suma, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto una molécula básica, como pero no limitada a piridina o imidazol, y una molécula acídica tanto como pero no limitada a un ácido carboxílico, zwitteriones ("sales internas") pueden estar formadas y están incluidas dentro del término "sal(es)" como se utiliza en este documento. Sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, no tóxica, fisiológicamente aceptable) son preferidas, aunque otras sales pueden además de útiles, por ende, en etapas de aislamiento o purificación las cuales pueden ser empleadas durante la preparación. Las sales de los compuestos de la fórmula I pueden estar formadas, por ejemplo, por la reacción de un compuesto I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en donde la sal precipita o en un medio acuoso seguido por liofilización.

Los compuestos de fórmula I los cuales contienen una molécula básica, tales como pero no limitados a una amina o una piridina o anillo de imidazol, pueden formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de sales de adición ácida incluyen acetatos (tal como aquellas formadas con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, camforatos, camforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos,

3

glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, hidroxietanosulfonatos (por ejemplo, 2-hidroxietanosulfonatos), lactatos, maleatos, 5 metanosulfonatos, naftalenosulfonatos (por ejemplo, 2-naftalenosulfonatos), nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (por ejemplo, 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como 10 aquellos formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como aquellos mencionados en este documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

Los compuestos de fórmula I los cuales contienen una 15 molécula acídica, tal como pero no limitada a un ácido carboxílico, pueden formar sales con una variedad de bases orgánicas e inorgánicas. Ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tal como sodio, litio y sales de potasio, sales de metal alcalinotérreo tal 20 como calcio y sales de magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, diciclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietilo) etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glicamidas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos 25 tal como arginina, lisina y las mismas. Grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros alquilo inferior (por ejemplo metilo, etilo, propilo, y cloruros de butilo, bromuros y yoduros), sulfatos de dialquilo (por ejemplo dimetilo, dietilo, 30 dibutilo, y diamil sulfatos), haluros de cadenas largas (por

zb

ejemplo decilo, laurilo, miristilo y cloruros de estearilo, bromuros y yoduros), haluros de aralquilo, (por ejemplo, bencilo y bromuros de fenetilo), y otros.

Los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención son también contemplados en este documento. El término "profármaco" como se emplea en este documento, denota un compuesto el cual, sobre administración a un sujeto, sufre conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la fórmula I, o una sal y/o solvato del mismo. Los solvatos de los compuestos de fórmula I incluyen, por ejemplo, hidratos.

Los compuestos de la fórmula I, y sales de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas tales formas tautoméricas son contempladas en este documento como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos (por ejemplo, aquellos los cuales pueden existir debido a carbonos asimétricos en varios sustituyentes), incluyendo formas enantioméricas y formas diaestereoméricas, están contemplados dentro del alcance de esta invención. Estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros (por ejemplo, como un isómero óptico puro o sustancialmente puro que tiene una actividad específica), o pueden ser mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los otros u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones IUPAC 1974. Las formas racémicas pueden estar resueltas por

M

métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diaestereoméricos o separación por cromatografía de columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden ser
5 obtenidos de racematos por cualquier método disponible, incluyendo sin limitación, métodos convencionales, tales como, por ejemplo, la formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido por cristalización.

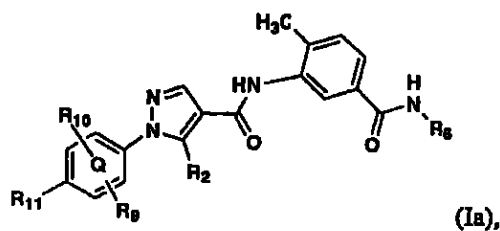
Todos los isómeros configuracionales de los
10 compuestos de la presente invención están contemplados, ya sea en forma de mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de los compuestos de la presente invención adapta ambos isómeros alqueno cis(Z) y trans (E), así como isómeros cis y trans de anillos cíclicos de
15 hidrocarburos o heterociclos.

Cuando se hace referencia en este documento a un compuesto de fórmula (I) en este documento, se intenta referirse a cada compuesto de fórmula (I), y cada sal, profármaco, solvato, o isómero del mismo, solo o en
20 combinación con otros compuestos de fórmula (I), otras sales, profármacos, solvatos, o isómeros de compuestos de fórmula (I), u otros compuestos no de fórmula (I), sin limitación en la manera en la cual dicho compuesto de fórmula (I), o sal, profármaco, solvato, o isómero del mismo es elaborado o
25 formado, por ejemplo, si existe en una forma pura, forma aislada, forma cruda, junto con uno o más excipientes o impurezas, existiendo en una forma sólida o líquida, en una preparación farmacéutica antes de la administración al paciente, como se forma en el cuerpo de un paciente después
30 de la administración a un paciente, y así sucesivamente.

A través de la especificación, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser elegidos para proporcionar moléculas y compuestos estables.

5 Modalidades Alternativas

Géneros alternativos y/o subgéneros de los compuestos de la presente invención incluyen compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib) y/o (Ic), y/o sales, hidratos, isómeros, profármacos, y/o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables. De conformidad con un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (Ia):



en donde,

R₆ es alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo;

20 R₂ es seleccionado a partir de alquilo C₁₋₆, NR₇R₈, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo NR₇R₈;

R₇ y R₈ son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₆, en donde cada uno de los grupos R₇ y R₈ son a su vez opcionalmente sustituidos con uno a dos de OH, O(alquilo C₁₋₄), heteroarilo, heterociclo, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), y/o N(alquilo C₁₋₄)₂, o alternatively, R₇ y R₈ son tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, para formar un grupo cicloamino;

30 Q es fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, o

M

pirazinilo, y R_9 , R_{10} , y R_{11} son opcionalmente
sustituyentes como se define en este documento para
grupos arilo y/o heteroarilo, así como sales,
profármacos, solvatos, isómeros, y/o hidratos
5 farmacéuticamente aceptables de los mismos.

De conformidad con otro aspecto de la invención, se
proporcionan compuestos como se define anteriormente en donde
 R_7 y R_8 son independientemente seleccionados a partir de
hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-6} , en donde cada uno
10 de tales grupos R_7 y R_8 son a su vez opcionalmente sustituidos
con uno a dos de OH, O(alquilo C_{1-4}), imidazolilo, piridilo,
tetrahidrofurilo, NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, y N-
morfolinilo, o alternativamente, R_7 y R_8 son tomados juntos
con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos para
15 formar un anillo morfolinilo, piperidinilo, o piperazinilo; y
 Q es fenilo o piridilo, y R_9 , R_{10} , y R_{11} son opcionalmente
sustituyentes como se define en este documento para
grupos arilo y/o heteroarilo, así como sales,
profármacos, solvatos, isómeros, y/o hidratos de los
20 mismos farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad, los compuestos son proporcionados
como se define inmediatamente anteriormente en donde R_9 , R_{10} ,
y R_{11} son seleccionados a partir de hidrógeno, alquilo C_{1-4} ,
O(alquilo C_{1-4}), halógeno, haloalquilo C_{1-4} , ciano, SO_2 (alquilo
25 C_{1-4}), y/o nitro.

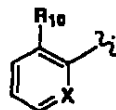
Aún en otra modalidad, los compuestos son
proporcionados como se define anteriormente, en donde R_2 es
metilo, etilo, propilo, butilo, o NR_7R_8 , en donde R_7 es
hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R_8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} ,
30 cicloalquilo C_{3-6} , o un alquilo C_{1-4} sustituido con OH, metoxi,

8

piridilo, tetrahidrofurilo, NH_2 , $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, imidazolilo, y N-morfolinilo; o alternativamente, R_7 y R_8 se combinan para formar morfolinilo, piperidinilo, o piperazinilo.

5 De conformidad con otra modalidad de la invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (I) y/o (Ia)

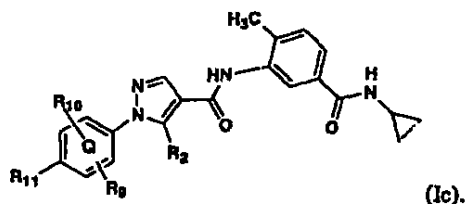
anterior, en donde el anillo Q es un grupo



10 en donde R_{10} es halógeno, ciano, o trifluorometilo, y X es CH o N, y/o sales, profármacos, solvatos, isómeros, y/o hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En aún en otra modalidad, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula

15



(Ic).

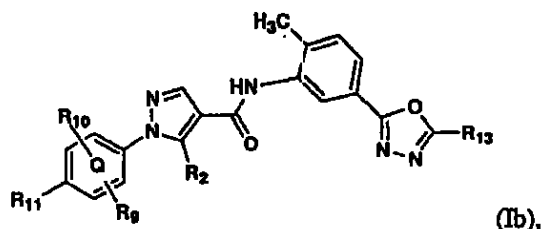
20 en donde R_2 es como se define anteriormente, Q es fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, y R_9 , R_{10} , y R_{11} son sustituyentes opcionales como se define en este documento para arilo y/o heteroarilo, así como también sales, profármacos, solvatos, isómeros, y/o hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

25 Aún en otra modalidad, los compuestos son proporcionados teniendo las fórmulas (Ia) y/o (Ic), anteriores, en donde R_9 , R_{10} , y R_{11} son seleccionados a partir de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, halógeno, haloalquilo C_{1-4} , ciano, $\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, y/o nitro; R_2 es seleccionado a partir de alquilo C_{1-4} , N-morfolinilo, NH_2 , y/o
30 NR_7R_8 , en donde R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R_8 es alquilo

cd

C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, o un alquilo C₁₋₄ sustituido con OH, metoxi, piridilo, tetrahidrofurilo, N(CH₃)₂, imidazolilo, y/o N-morfolinilo.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos
5 que tienen la fórmula,



10

en donde R₂ es como se define anteriormente, Q es fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, y R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₃ son sustituyentes opcionales como se define en este documento para grupos arilo y/o heteroarilo; así como
15 sales, profármacos, solvatos, isómeros, y/o hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

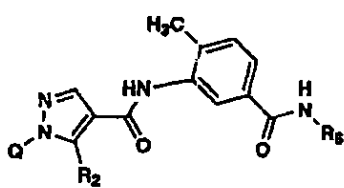
En otra modalidad, se proporcionan compuestos como se define anteriormente en donde R₁₃ es alquilo inferior o fenilo, más preferiblemente, en donde R₁₃ es metilo.

20

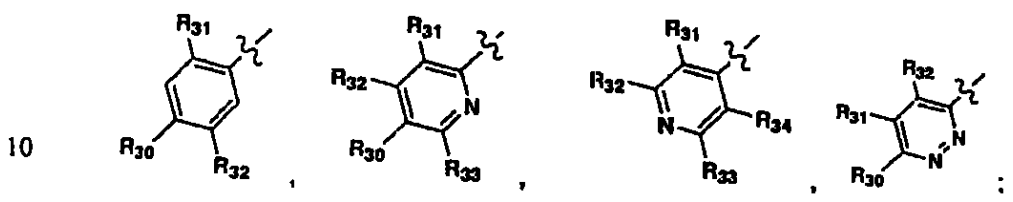
En otra modalidad, los compuestos son proporcionados teniendo la fórmula (Ib), anterior, en donde R₉, R₁₀, y R₁₁ son seleccionados a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, O(alquilo C₁₋₄), halógeno, haloalquilo C₁₋₄, ciano, SO₂(alquilo C₁₋₄), y/o nitro; R₂ es seleccionado a partir de alquilo C₁₋₄, N-morfolinilo, NH₂, y/o NR₇R₈, en donde R₇ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R₈ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, o un alquilo C₁₋₄ sustituido con OH, metoxi, piridilo, tetrahidrofurilo, N(CH₃)₂, imidazolilo, y/o N-morfolinilo.
25

En otra modalidad, se proporcionan compuestos que
30 tienen la fórmula,

42

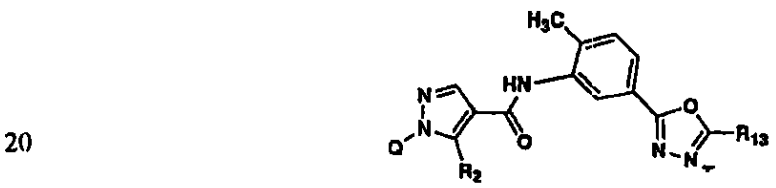


5 en donde R_2 y R_6 son como se define anteriormente para compuestos de fórmula (Ia), y Q puede ser seleccionado a partir de

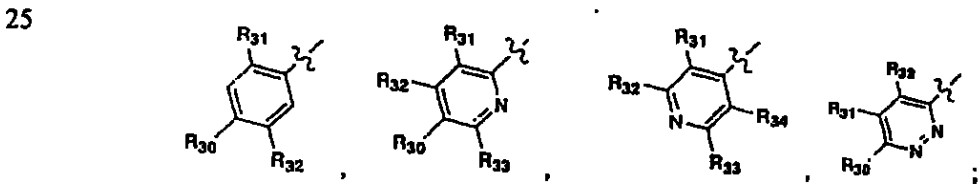


15 en donde R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} y R_{34} son seleccionados a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , O(alquilo C_{1-4}), nitro, y/o SO_2CH_3 .

 . Aún en otra modalidad, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula,



 en donde R_2 , R_6 y R_{13} son como se define anteriormente para compuestos de fórmula (Ib), y Q pueden ser seleccionados a partir de,



30 en donde R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} y R_{34} son seleccionados a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo,

trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄, O(alquilo C₁₋₄), nitro, y/o SO₂CH₃.

En compuestos de fórmula (Ia), (Ib), y/o (Ic), otra modalidad involucra compuestos en donde R₂ es alquilo inferior o amino, más preferiblemente metilo o amino.

Otras modalidades adicionales serán aparentes para un experto en el campo después de considerar la descripción en este documento, incluyendo sin limitación varios compuestos y moléculas de los mismos expuestas en los esquemas de reacción y ejemplos siguientes.

Utilidad

Los compuestos de la invención son inhibidores de cinasa p38, y en particular, de las isoformas p38 α y p38 β . Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en condiciones tratadas asociadas con la actividad cinasa p38. Tales condiciones incluyen enfermedades o desórdenes en los cuales los niveles de citosina son modulados como una consecuencia de vía de señalamiento intracelular p38, y en particular, enfermedades que están asociadas con una sobreproducción de citosinas IL-1, IL-4, IL-8, y TNF- α . Como se utiliza en este documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan mediciones de respuestas y/o profilaxis dirigidas al estado de la enfermedad y/o sus síntomas, por ejemplo, mediciones designadas para inhibir o retardar la salida de la enfermedad o trastorno, logrando una reducción total o parcial de los síntomas o estado de la enfermedad, y/o alivio, disminución, o cura de la enfermedad y/o sus síntomas. Cuando se hace referencia en este documento para inhibición de la cinasa "p-

38 α / β ", esto significa que cualquiera o ambas cinasas p38 α y p38 β son inhibidas.

En vista de su actividad como inhibidores de cinasa p-38 α / β , compuestos de fórmula (I) son útiles para tratar enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos destructivos de hueso, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, trastornos infecciosos, trastornos neurodegenerativos, trastornos virales, y condiciones de reperusión isquémica.

Más particularmente, los compuestos inventivos pueden ser usados para tratar trastornos inflamatorios incluyendo, pero no limitado a, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis de la enfermedad de lyme, osteoartritis, artritis traumática, artritis rubela, artritis psoriática, artritis gotosa, y otras condiciones artríticas); glomerulonefritis, pancreatitis (aguda o crónica), diabetes, retinopatía diabética, degeneración macular, conjuntivitis, anemia aplásica, trombocitopenia, gastritis, tiroiditis crónica, hepatitis crónica activa, esclerosis múltiple, trastorno inflamatorio del intestino, colitis ulcerativa, trastorno de Crohn, caquexia (incluyendo caquexia secundaria por infección, cáncer, o enfermedad cardíaca), enfermedad periodontal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, formación celoide, sarcoidosis pulmonaria, miastenia gravis, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, síndrome de Reiter, gota, sinovitis aguda, enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos, espondilitis anquilosante, influenza, malaria cerebral, silicosis, enfermedad de resorción de hueso, fiebre, mialgias debido a infección, osteoporosis, trastorno

multiple de mieloma relacionado a hueso, enfermedad neurodegenerativa causada por herida traumática, y herida traumática cerebral.

Los compuestos inventivos pueden también ser usados para tratar reacciones crónicas o agudas de injerto contra hospedero (por ejemplo, aloinjertos de isleta pancreática), rechazo de trasplante agudo o crónico (por ejemplo, riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula espinal, cornea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel, heteroinjertos, y/o células derivadas a partir de tales órganos), y condiciones de la piel incluyendo, pero no limitado a formación de tejido de cicatriz, eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria, escleroderma, escleroclérma, y psoriasis. Los compuestos inventivos además pueden ser usados para tratar alergias y condiciones respiratorias, incluyendo asma, síndromes de angustia respiratoria aguda, fiebre del heno, rinitis alérgica, y cualquier enfermedad crónica pulmonar inflamatoria tal como enfermedad crónica obstructiva pulmonar. Los compuestos además pueden ser usados para tratar resistencia esteroide en asma y alergias.

Adicionalmente, los compuestos inventivos pueden ser usados para tratar inflamación asociada con enfermedades autoinmunes incluyendo, pero no limitada a, lupus eritematoso de sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), y enfermedad de Grave. Los compuestos inventivos pueden ser usados para enfermedades infecciosas tales como sepsis, choque séptico, shigellosis, y Helicobacter Pylori.

Los compuestos pueden ser usados para tratar

46

enfermedades virales incluyendo herpes simple tipo 1 (HSV-1), herpes simple tipo 2 (HSV-2), citomegalovirus, Epstein-Barr, virus de inmunodeficiencia humana (HIV), infección de hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B, y hepatitis C), infección HIV y retinitis CMV, AIDS, ARC o malignidades, y herpes.

Los compuestos inventivos también pueden ser usados para tratar trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles.

10 Además, los inhibidores de p38 de esta invención inhiben la expresión de proteínas inducibles pro-inflamatorias tales como sintasa-2 de endoperóxido de prostagandina (PGHS-2), también referida como ciclooxigenasa-2 (COX-2). Por consiguiente, las condiciones adicionales que
15 pueden ser tratadas con los compuestos inventivos incluyen edema, analgesia y dolor, tales como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer o cirugía, dolor dental y dolor de artritis. En vista de sus actividades inhibidoras COX-2, los compuestos inventivos también pueden
20 ser usados para tratar cáncer incluyendo sin limitación cáncer epitelial y adenocarcinoma.

Adicionalmente, los compuestos de esta invención son útiles para tratar isquemia, incluyendo isquemia resultando a partir de oclusión vascular, infarto cerebral, apoplejía, y
25 relacionadas a enfermedades cerebro vascular (incluyendo accidente cerebrovascular y ataque transitorio isquémico). Por consiguiente, los compuestos pueden ser usados para tratar infarto al miocardio, enfermedad coronaria de la arteria, sin onda Q MI, ataque congestivo al corazón,
30 hipertrofia ventricular, arritmias cardíacas, angina

87

inestable, angina crónica estable, angina de Prinzmetal, presión sanguínea alta, claudicación intermitente, isquemia silenciosa, hipertrofia cardíaca, y enfermedad periférica oclusiva arterial (por ejemplo, enfermedad periférica arterial, isquemia crítica de pierna, prevención de amputación, y prevención de morbilidad cardiovascular tal como MI, golpe o muerte).

Adicionalmente, en vista de sus actividades para tratar isquemia, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar síntomas o consecuencias ocurridas por trombosis, aterosclerosis, enfermedad periférica arterial, y síntomas tromboticos o tromboembolicos o consecuencias asociadas con y/o causadas por uno o más de los siguientes: apoplejía tromboembólica (incluyendo tales resultados de fibrilación arterial o por trombo ventricular o aórtica mural), trombosis venosa, (incluyendo trombosis de la vena profunda), trombosis arterial, trombosis cerebral, embolismo pulmonario, embolismo cerebral, trombofilia (por ejemplo, Factor V Leiden, y homocistinemia), síndromes de coagulación y coagulopatías (por ejemplo, coagulación diseminada intravascular), restenosis (por ejemplo, después de la herida arterial inducida endógenamente o exógenamente), fibrilación atrial, y alargamiento ventricular (incluyendo miopatía dilatada cardíaca y ataque al corazón). Los compuestos de la invención también pueden ser usados para tratar síntomas o consecuencias de enfermedades y trastornos arteroescleróticos, tales como enfermedad vascular arteroesclerótica, ruptura de placa arteroesclerótica, formación de placa arteroesclerótica, trasplante de arteroesclerosis, arteroesclerosis vascular remodelante. Los

OK
88

compuestos de la invención además pueden ser usados para tratar síntomas o consecuencias de condiciones trombóticas o tromboembólicas asociadas con cáncer, cirugía, inflamación, infección sistémica, superficies artificiales (tal como 5 pinzas de sujeción, oxigenadores de la sangre, desvíos, acceso a orificios vasculares, injertos vasculares, válvulas artificiales, etc.), cardiología intervencional tal como angioplastia percutánea transluminal coronaria (PTCA), inmovilidad, medicación (tal como anticonceptivos orales, 10 terapia de hormona de reemplazo, y heparina), embarazos y pérdida fetal, y complicaciones diabéticas incluyendo retinopatía, nefropatía, y neuropatía.

Los compuestos de la presente invención pueden ser usados para la preservación de tejidos, por ejemplo, la 15 preservación de tejido como se refiere a trasplante y manipulación quirúrgica. Los compuestos pueden ser usados para tratar enfermedades o trastornos en otros tejidos o músculos que están asociados con condiciones isquémicas y/o para aumentar la fuerza o estabilidad del tejido y músculos. 20 Por ejemplo, los compuestos pueden ser usados para tratar células dañadas de músculos y necrosis y/o aumentar el desempeño de los atletas.

Enfermedades adicionales y trastornos que pueden ser tratados con los compuestos inventivos incluyen síndrome de 25 intestino irritable, leucemia, trastornos CNS asociados con isquemia cerebral, tal como infarto cerebral, edema cerebral y similares, y enfermedades asociadas con proliferación de células del músculo liso, células mesangiales, y fibroblastos. Tales enfermedades incluyen fibrosis renal, 30 fibrosis hepática, hipertrofia de la próstata, y fibrosis

84
pulmonar.

Los compuestos inventivos también pueden ser usados para tratar infecciones veterinarias virales, tales como infecciones lentivirus, incluyendo, pero no limitada a, virus de anemia equina infecciosa; o infecciones de retro virus, incluyendo virus de inmunodeficiencia felina, virus de inmunodeficiencia bovino, y virus de inmunodeficiencia canina.

Cuando los términos "condición asociada con p38" o "enfermedad o trastorno asociado con p38" son usados en este documento, cada uno intenta abarcar todas las condiciones identificadas anteriormente como si se repitieran en longitud, así como cualquier otra condición que es modulada por la actividad de la cinasa p38.

La presente invención además proporciona métodos para tratar tales condiciones, que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo, de una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I), o una sal, hidrato, o profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable. Los métodos para tratar condiciones asociadas de cinasa p38 pueden comprender la administración de compuestos de fórmula (I) solos o en combinación con cualquier otro y/u otros agentes terapéuticos convenientes tales como fármaco anti-inflamatorias, antibióticos, agentes anti-virales, anti-oxidantes, agentes bajos de colesterol/lípido, agentes anti-tumor incluyendo agentes antiproliferativos, y agentes usados para tratar isquemia.

Ejemplos de otros agentes anti-inflamatorios adecuados, con los cuales los compuestos inventivos pueden ser usados incluyen aspirina, cromolina, nedocromil,

40

teofilina, zileuton, zafirlukast, monteleukast, pranleukast, indometacina, e inhibidores de lipoxigenasa; fármaco no esteroideal anti-inflamatorio, (NSAIDs) (tal como ibuprofeno y naproxeno); inhibidores de TNF- α (tales como tenidap y rapamicina o derivados de los mismos), o antagonistas TNF- α (por ejemplo, infliximab, enbrel, D2E7, OR1384), moduladores de citocina (por ejemplo inhibidores de la enzima que convierte a TNF-alfa [TACE], inhibidores de la enzima (ICE) que convierte a Interleucina-1), prednisona, dexametasona, Enbrel[®], inhibidores de ciclooxigenasa (por ende, inhibidores COX-1 y/o COX-2 tal como Naproxeno[®], Celebrex[®], o Vioxx[®]), agonistas/antagonistas CTLA4-Ig (LEA29Y), antagonistas del ligando CD40, inhibidores IMPDH (tal como micofenolato [CellCept[®]] y VX-497), antagonistas de integrina, antagonistas de alfa-4beta-7 integrina, inhibidores de células de adhesión, antagonistas gama interferona, ICAM-1, inhibidores de síntesis de prostaglandina, budesónido, clofazimina, CNI-1493, antagonistas CD4 (por ejemplo, priliximab), otros inhibidores de proteína cinasa p38 mitógena activa, inhibidores de proteína tirosina cinasa (PTK), inhibidores IKK, terapias para tratamiento de síndrome de intestino irritable (por ejemplo, abridores Zelmac[®], Zelnorm[®], y Maxi-K[®] tales como aquellos descritos en la Patente Estadounidense No. 6,184,231 B1), u otros inhibidores NF- κ B (tal calfostin, CSAIDs, y quinoxalinas como se describe en la Patente Estadounidense No. 4,200,750); corticosteroides (tales como beclometasona, triamcinolona, budesónido, fluticasona, flunisólido, dexametasona, prednisona, y dexametasona); esteroides diasociados; moduladores receptores de quimocinas (incluyendo antagonistas

al

receptores de CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, y CXCR2); inhibidores de fosfolipasa secretoria y citosólica A2, VLA4 antagonistas, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, y otros inmunosupresores; e inhibidores nucleares de translocación, tales como deoxiespergualina (DSG).

Para tratar dolor, los compuestos inventivos pueden ser usados en combinación con aspirina, NSAIDs, o con el receptor agonista 5-HT 1 tal como buspirona, sumatriptan, eletriptan o rizatriptan.

Ejemplos de antibióticos convenientes con los cuales los compuestos inventivos pueden ser usados incluyen β -lactamas (por ejemplo, penicilinas, cefalosporinas y carbopenams); β -lactama e inhibidores de lactamasa (por ejemplo, augamentin); aminoglicósidos (por ejemplo, tobramicina y estreptomycin); macrólidos (por ejemplo, eritromicina y azitromicina); quinolonas (por ejemplo, cipro y tequin); antibióticos basados en metabolitos (por ejemplo, sulfonamidas y trimetoprim) péptidos y deptopéptidos (por ejemplo vancomicina, sinercid y daptomicina); sistemas polianillo (por ejemplo, tetraciclinas y rifampins); inhibidores de síntesis de proteína (por ejemplo, zivox, clorofenicol, clindamicina, etc.); y antibióticos clase nitro (por ejemplo, nitrofuranos y nitroimidazoles).

Ejemplos de agentes convenientes antivirales para uso con los compuestos inventivos incluyen inhibidores a base de nucleósidos, inhibidores a base de proteasa, e inhibidores de montaje viral.

Ejemplos de agentes antiosteoporosis convenientes para uso en combinación con los compuestos de la presente

92

invención incluyen alendronato, risedronato, PTH, fragmento PTH, raloxifeno, calcitonina, antagonistas de ligando RANK, antagonistas receptores de calcio detectados, inhibidores TRAP, moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) e inhibidores AP-1.

Ejemplos de anti-oxidantes convenientes para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, inhibidores de peroxidación lípida tales como probucol, BO-653, Vitamina A, Vitamina E, AGI-1067, y ácido α -lipoico.

Un uso adicional de los compuestos de esta invención está en la combinación con agonistas del receptor de progesterona esteroideal o no-esteroideal ("PRA"), tal como levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona (MPA).

Los compuestos inventivos también puede ser usados en combinación con agentes anti-diabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo acarbosa), insulinas (incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina), meglitinidos (por ejemplo repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), combinaciones biguanida/gliburida, (por ejemplo, glucovance), tiozolidindionas (por ejemplo troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas alfa-PPAR, agonistas gama-PPAR, agonistas doble alfa/gama PPAR, inhibidores SGLT2, inhibidores de proteína de enlace ácido graso (aP2) tal como aquellos descritos en la Patente Estadounidense No. de serie No.09/519,079 presentada el 6 de Marzo de 2000 y asignada a la presente solicitud, péptido-1 (GLP-1) similar al glucagón,

93
fosforilasa de glucagón, e inhibidores peptidasa IV de dipeptidilo (DP4).

Además, los compuestos pueden ser usados con agentes que incrementan los niveles de cAMP o cGMP en células para beneficio terapéutico. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden tener efectos ventajosos cuando son usados en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa, incluyendo inhibidores PDE1 (tal como aquellos descritos en Journal of Medicinal Chemistry, Vol.40, pp.2196-2210 [1997], inhibidores PDE2, inhibidores PDE3 (tales como revizinona, pimobendan, u olprinona), inhibidores PDE4 (tales como rolipram, cilomilast, o piclamilast), inhibidores PDE7, u otros inhibidores PDE tales como dipiridamola, cilostazol, sildenafil, denbutilina, teofilina (1,2-dimetilxantina), ARIFLOTM (por ende, cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-ácido carboxílico), arofilina, roflumilast, C-11294A, CDC-801, BAY-19-8004, cipamfilina, SCH351591, YM-976, PD-189659, mesiopram, pumafentrina, CDC-998, IC-485, y KW-4490.

Los compuestos inventivos pueden también ser útiles en combinación con estrategias anticancerígenas y quimioterapias tales como taxol y/o cisplatino. Los compuestos pueden ser usados en combinación con agentes antitumorales tales como paclitaxel, adriamicina, epitilonas, cisplatino, y carboplatino.

En vista de su utilidad en el tratamiento de isquemia, los compuestos inventivos pueden ser usados en combinación con agentes para inhibir F_1F_0 -ATPasa, incluyendo efraeptina, oligomicina, autervin B, azida, y compuestos descritos en la solicitud de patente Estadounidense serie No.

94

10/315,818, presentada el 10 de Diciembre de 2001 y asignada a la presente solicitud; bloqueadores -alfa-o beta-adrenérgicos (tales como propanolol, nadolol, carvedilol, y prazosina), o- agonistas β -adrenérgicos (tales como albuterol, terbutalina, formoterol, salmeterol, bitolterol, 5 pilbuterol, y fenoterol); agentes antianginales tales como nitratos, por ejemplo, nitrato de sodio, nitroglicerina, mononitrato isosorbido, dinitrato isosorbido, y nitrovasodilatadores; agentes antiarrítmicos que incluyen 10 agentes Clase I (tal como propafenona); agentes Clase II (propanolol); agentes Clase III (tal como sotalol, dofetilido, amiodarona, azimilido e ibutilido); agentes Clase IV (tal como diltiazem y verapamil); moduladores del canal de K^+ tales como inhibidores I_{ACh} e inhibidores de la subfamilia 15 K_v1 de abridores de canal de K^+ tal como inhibidores I_{Kur} (por ejemplo, compuestos descritos en la solicitud de Patente Estadounidense Serie No.09/729,731, presentada el 5 de Diciembre de 2000); y moduladores de la unión en hendidura tales como conexiones; agentes anticoagulantes o 20 antitrombóticos que incluyen aspirina, warfarina, ximelagtran, heparinas de peso molecular bajo (tales como lovenox, enoxaparina, y dalteparina), agentes anti-plaquetas tales como bloqueadores GPIIb/GPIIIa, (por ejemplo, abciximab, eptifibatido, y tirofiban), antagonistas del 25 receptor tromboxano (por ejemplo, ifetroban), antagonistas P2Y1 y P2Y12 (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina, CS-747, y combinaciones de aspirina/clopidogrel), e inhibidores del Factor Xa (por ejemplo, fondaparinux); y diuréticos tales como hidrógeno del intercambio de hidrógeno de sodio, 30 clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida,

a)

hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido tricrinafán, clortalidona, flurosemida, musolimina, bumetanida, triamterene, y amilorida.

- 5 Adicionalmente, los compuestos inventivos pueden ser usados en combinación con moduladores de perfil de lípidos y agentes antiateroescleróticos que incluyen inhibidores de reductasa HMG-CoA (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, AZ4522,
- 10 itavastatina [Nissan/Kowa], ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatina, atavastatina o visastatina), pravacol, inhibidores de sintetasa escualeno, fibratos, secuestrantes de ácido biliar (tales como questran), niacina y combinaciones de niacina/estatina, inhibidores lipooxigenasa, inhibidores
- 15 cotransportadores de Na⁺/ácido biliar ileal, inhibidores ACAT1, inhibidores ACAT2, inhibidores duales ACAT1/2, inhibidores de proteína de transporte de triglicéridos microsomales (tal como se describe en las Patentes Estadounidenses Nos.5,739,135, 5,712,279 y 5,760,246),
- 20 inhibidores de absorción de colesterol (tal como Zetia®), inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414), agonistas PPAR-delta, agonistas PPAR-alfa, agonistas duales PPAR-alfa-delta, agonistas LXR-alfa, agonistas LXR-beta, agonistas LXR duales
- 25 alfa-beta, y moduladores SCAP.

La combinación de los compuestos inventivos con otros agentes terapeuticos puede probar tener efectos aditivos y sinérgicos. La combinación puede ser ventajosa para incrementar la eficacia de la administración o

30 disminución de dosificaciones para reducir los efectos

colaterales posibles.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden ser usados, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determina de otro modo, por un experto de habilidades ordinarias en la técnica. En los métodos de la presente invención, tales otros agente(s) terapéutico(s) pueden ser administrados previo a, simultáneamente con, o siguiendo la administración de los compuestos inventivos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar condiciones asociadas con cinasa-p38, incluyendo condiciones mediadas por TNF- α , IL-1, y/o IL-8, como se describe anteriormente. Las composiciones inventivas pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas por empleo convencional de vehículos o diluyentes sólido o líquido, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseada (por ejemplo, excipientes, aditivos, conservadores, estabilizadores, saborizantes, etc.) de conformidad con técnicas tales como aquellas muy conocidas en la técnica de formulaciones farmacéuticas.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser administrados por cualquier medio conveniente para la condición a ser tratada, la cual depende de la necesidad del tamaño de tratamiento específico o cantidad de fármaco a ser liberado. La administración tópica es generalmente preferida para enfermedades relacionadas a la piel, y tratamiento sistemático preferido para condiciones cancerosas o pre-

9X

cancerosas, aunque son contemplados otros modos de suministro. Por ejemplo, los compuestos pueden ser suministrados oralmente, tal como en la forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, o formulaciones líquidas incluyendo jarabes; tópicamente, tales como en la forma de soluciones, suspensiones, geles o ungüentos; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intrasternal o técnicas de infusión (por ejemplo, soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estéril); nasalmente tales como por rocío por inhalación; tópicamente, tal como en la forma de una crema o ungüento; rectalmente tal como en la forma de supositorios; o liposomalmente. Pueden ser administradas formulaciones de dosificación unitaria conteniendo vehículos o diluyentes no-tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden ser administrados en una forma conveniente para liberación inmediata o prolongada. La liberación inmediata o prolongada puede ser activada con composiciones farmacéuticas convenientes o, particularmente en el caso de liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Ejemplos de composiciones para administración tópica incluyen un portador tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Ejemplos de composiciones para administración oral incluye suspensiones las cuales pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico, alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un aumentador de viscosidad, y agentes endulzantes o saborizantes tales como auquellos conocidos en

98

la técnica; y tabletas de liberación inmediata las cuales pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aditivos, extendedores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes tales como aquellos conocidos en la técnica. Los compuestos inventivos pueden también ser oralmente suministrados por administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con tabletas moldeadas, comprimidas, o secadas por congelación. Ejemplos de composiciones pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sucrosa, y/o ciclodextrinas. También incluidas en tales formulaciones pueden estar excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL® o glicoles de polietileno (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión mucosal tal como celulosa de hidroxipropilo (HPC), metilhidroxipropil celulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), y/o copolímero anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). Lubricantes, deslizantes, saborizantes, agentes colorantes y estabilizadores pueden también ser adicionados para facilitar la fabricación y uso.

Composiciones ejemplares para administración en aerosol o inhalación nasal incluyen soluciones las cuales pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservadores convenientes, promotores de la absorción para aumentar la absorción y/o biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como aquellos conocidos en la técnica.

Composiciones ejemplares para administración

parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables las
cuales pueden contener, por ejemplo, diluyentes o solventes
convenientes no-tóxicos, parenteralmente aceptables, tales
como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer's, una
5 solución isotónica de cloruro de sodio, u otros agentes
dispersantes convenientes o agentes humidificadores y
suspensores, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y
ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Composiciones ejemplares para administración rectal
10 incluyen supositorios los cuales contienen, por ejemplo,
excipientes no-irritantes convenientes, tales como manteca de
cocoa, ésteres glicéridos sintéticos o glicoles de
polietileno, los cuales son sólidos a temperaturas ordinarias
pero se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para
15 liberar el fármaco.

La cantidad efectiva de un compuesto de la presente
invención puede ser determinada por un experto en la técnica,
e incluye cantidades de dosificaciones ejemplares para un
mamífero desde aproximadamente 0.05 a 100 mgr/kgr de peso
20 corporal del compuesto activo por día, el cual puede ser
administrado en una dosis simple o en la forma de dosis
individuales divididas, tal como de 1 a 4 veces por día. Se
entenderá que el nivel de dosis específica y la frecuencia de
dosificación para un sujeto en particular puede ser variada y
25 dependerá de una variedad de factores, incluyendo la
actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad
metabólica y longitud de acción de este compuesto, las
especies, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta
del sujeto, el modo y tiempo de administración, velocidad de
30 excreción, combinación de fármaco, y severidad de la

condición particular. Los sujetos preferidos para tratamiento incluyen animales, más preferiblemente especies mamíferas tal como humanos, y animales domésticos tal como perros, gatos, caballos, y semejantes. De este modo, cuando el término "paciente" es usado en este documento, éste término intenta incluir todos los sujetos, más preferiblemente especies de mamíferos, que son afectadas por mediación de niveles de la enzima p38.

Los compuestos dentro del alcance de la fórmula (I) pueden ser probados para determinar la actividad como inhibidores de enzimas p38 α / β y TNF- α usando ensayos descritos abajo, o variaciones de los mismos que están dentro del nivel de habilidad ordinaria en la técnica. Los compuestos descritos en los ejemplo en este documento han mostrado actividad sorprendentemente activa como inhibidores de cinasa, particularmente inhibidores de enzimas p38 α / β .

Ensayos biológicos

20 Generación de Cinastas p38

Se clonaron ADNcs de isozimas β y γ , de p38 α humano por RCP. Estos ADNc pueden ser subclonados en el vector de expresión pGEX (Farmacia). La proteína de fusión GCT-p38 es expresada en E. Coli y purificada a partir de pelletillas bacterianas por cromatografía de afinidad usando glutational agarosa. La proteína p38 es activada incubando con MMK6 constitutivamente activo. El p38 activo es separado a partir de MKK6 por cromatografía de afinidad. El MKK6 constitutivamente activo es generado de conformidad a

Producción TNF- α por PBMC estimulado con LPS

Se obtiene sangre completa humana heparinizada de voluntarios saludables. Células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) son purificadas a partir de la sangre completa de humanos por centrifugación de gradiente de densidad Ficoll-Hypaque y resuspendidas a una concentración de 5×10^6 /ml en medio de ensayo (medio RPMI que contiene 10% de suero fetal de bovino). 50 μ l de suspensión celular se incubaron con 50 μ l de compuesto de prueba (concentración 4X en medio de ensayo que contiene 0.2% de DMSO) en placas de cultivo de 96 cavidades por 5 minutos a TA. Se agregaron entonces 100 μ l de LPS (200 ng/ml de solución base) a la suspensión celular y la placa se incubó por 6 horas a 37°C. Después de la incubación, el medio de cultivo es colectado y almacenado a -20°C. La concentración TNF- α en el medio es cuantificada usando un kit estándar de ELISA (PharMingen- San Diego, CA). Concentraciones de TNF- α y valores IC₅₀ para compuestos de prueba (concentración de compuesto que estimula la producción de TNF α inhibida por LPS al 50%), son calculadas por análisis de regresión lineal.

Ensayo p38

Se realizaron ensayos en placas de 96 cavidades de fondo redondo. El volumen de ensayo final es de 60 μ l preparado a partir de adiciones de 20 μ l de enzima, sustratos (MBP y ATP) y los compuestos se ensayan en amortiguador de ensayo (50 mM de Tris a pH 7.5, 10 mM de MgCl₂, 50 mM de NaCl y 1 mM de DTT). El p38 activos bacteriamente expresados son

102

pre-incubados con los compuestos de prueba por 10 minutos
previo a la iniciación de la reacción con sustratos. La
reacción es incubada a 25°C por 45 minutos y terminada por la
adición de 5 µl de 0.5 M de EDTA a cada muestra. La mezcla de
5 reacción es aspirada en un sobre una estera de filtro pre-
húmedecida usando un Cultivador Celular Skatron Micro96
(Skatron, Inc.), después lavada con PBS. La estera de filtro
es entonces secada en un horno de microondas por 1 min.,
tratada con cera de escintilación MeltiLex A (Wallac), y
10 contada en un contador de escintilación Microbeta Modelo 1450
(Wallac). Los datos de inhibición son analizados por
regresión de cuadros menores no lineal usando Prism
(GraphPadSoftware). La concentración final de los reactivos
en los ensayos es ATP, 1 µM; [γ -³³P]ATP, 3 nM; MBP (Sigma,
15 #M1891), 2 µg/cavidad; p38, 10 nM; y DMSO, 0.3%.

Producción de TNF- α por Ratones Estimulados con LPS

Ratones (Balb/c hembras, de 6-8 semanas de edad, Harlan
Labs; n=8/grupo de tratamiento), son inyectados
20 intraperitonealmente con 50 µg/kg de lipopolisacárido (LPS;
cepa E. coli 0111:B4, Sigma) suspendidos en salina estéril.
Noventa minutos después, los ratones son sedados por
inhalación de CO₂:O₂ y se obtiene una muestra de sangre. El
suero es separado y analizado por concentraciones TNF-alfa
25 por ensayo comercial ELISA por las instrucciones del
fabricante (Sistemas R&D, Mineapolis, MN).

Los compuestos prueba son administrados oralmente a
varios tiempos antes de la inyección LPS. Los compuestos son
dosificados ya sea como suspensiones o como soluciones en

varios vehículos o agentes solubilizantes.

103

Abreviaturas

- Para facilitar la referencia, las siguientes
- 5 abreviaciones son empleadas en este documento, incluyendo los métodos de preparación y Ejemplos que siguen:
- Ph = fenilo
- Bz = bencilo
- t-Bu = butilo terciario
- 10 Me = metilo
- Et = etilo
- Pr = propilo
- n-propilo o n-Pr = propilo de cadena recta
- Iso-P, iPr, iso-Pr = isopropilo
- 15 MeOH = metanol
- EtOH = etanol
- EtOAc = etil acetato
- Boc = tert-butiloxycarbonil
- BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-
- 20 tris(dimetilamino)-fosfonio
- DCM = diclorometano
- DCE = 1,2-dicloroetano
- DIPEA = diisopropiletilamina
- DMF = N,N-dimetilformamida
- 25 DMF-DMA = dimetil acetal de N,N-dimetilformamida
- DMSO = dimetil sulfóxido
- DPPA = difenilfosforil azida
- EDC o EDCI = clorhidrato de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
- 30 HATU = hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il-

104

- N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOBt = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
IPA=isopropanol (alcohol isopropílico)
KOH = hidróxido de potasio
- 5 K₂CO₃ = carbonato de potasio
POCl₃ = oxiclورو fosforoso
m-CPBA = ácido m-cloroperbenzoico
NaH = hidruro de sodio
p-TsOH = ácido p-toluenosulfónico
- 10 Pd = paladio
Pd/C = paladio en carbono
TFA = ácido trifluoroacético
THF = tetrahidrofurano
Min = minuto(s)
- 15 h o hr = hora(s)
L = litro
mL = mililitro
μL = microlitro
gr = gramo(s)
- 20 mgr = miligramo(s)
mol = moles
mmol = milimol(es)
meq = miliequivalente
TA o ta = temperatura ambiente
- 25 t. ret.= HPLC tiempo de retención (minutos)
st o sat'd = saturado
ac = acuoso
CCD = cromatografía delgada de capa
CLAR = cromatografía líquida de alta resolución
- 30 CLAR RP = CLAR de fase inversa

CLAR Prep.= CLAR preparativa de fase inversa

CL/EM = cromatografía líquida de alta
resolución/espectrometría de masas

MS = masa espectrométrica

5 RMN = resonancia magnética nuclear

Pf = punto de fusión.

Condiciones de CLAR:

YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm de columna Balística, 4 mL/min
10 velocidad de flujo, 4 min. de elución de gradiente lineal
(solvente inicial % B=0; solvente final % B = 100), solvente
A = 10% MeOH/90%H₂O/0.2%H₃PO₄. Solvente B = 90%
MeOH/10%H₂O/0.2%H₃PO₄.

Cuando se utiliza el superíndice^a, se intenta
15 referirse a las siguientes condiciones.

Columna: Phenomenex 4.6 X 30 mm; velocidad de
flujo: 5 mL/min; tiempo de gradiente: 2 min con 1 min de
mantenimiento; longitud de onda de detección: 220 nm;
solvente inicial: 10% MeOH-90%H₂O-0.1%TFA; y solvente final:
20 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA.

Para los ejemplos de oxadiazolilo (Ejemplos Nos.
82-88); Se determinaron los tiempos de retención de CLAR
usando una columna de cromatografía Balística YMC S5 ODS 4.6
mm X 50 mm, con un tiempo total de gradiente de elución de 4
25 minutos y una velocidad de flujo de 4 mL/minuto. El gradiente
de elución usa 100% de solvente A y gradualmente incrementa a
100% de solvente B sobre el tiempo de elución de 4 minutos
(solvente A = 10% metanol/90% agua/0.2% ácido fosfórico y
solvente B = 90%metanol/10% agua/0.2% ácido fosfórico). Se
30 detectaron los productos eludidos utilizando un detector uv

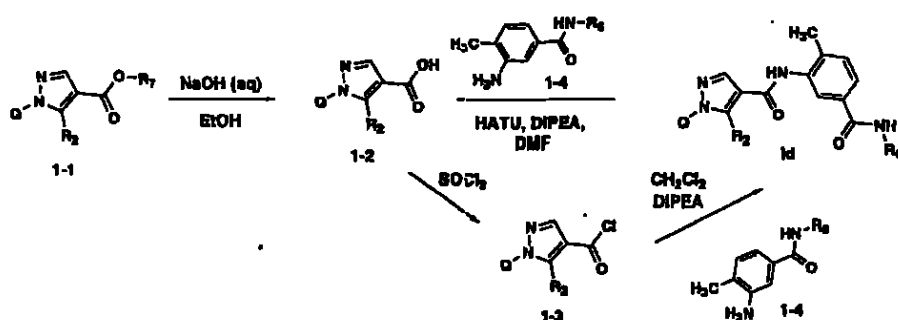
con una longitud de onda de 220 nm.

Química de microondas: Se realizaron reacciones de microondas utilizando el sintetizador comercialmente disponible Smith de Personal Chemistry. Este reactor permite el control preciso sobre las temperaturas de las reacciones y tiempos y mayores que las presiones atmosféricas.

Métodos de Preparación

Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser determinados de conformidad con los siguientes esquemas de reacción y los conocimientos de un experto en la técnica. Variables en los esquemas de reacción (por ejemplo, Q, R₂-R₁₁) son como se define en las reivindicaciones abajo. Solventes, temperaturas, presiones, y otras condiciones de reacción pueden ser rápidamente seleccionadas por uno de habilidades ordinarias en la técnica.

Esquema de Reacción 1



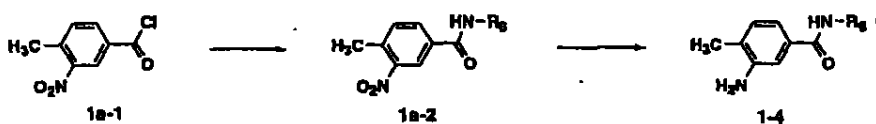
Pueden ser preparados compuestos de Fórmula (I) que tiene la estructura (Id) de conformidad con el Esquema de Reacción 1. Pirazoles sustituidos (1-1) ya sea comercialmente disponibles o pueden ser preparados de conformidad con los procedimientos de literatura y/o como se describe en este

10X

documento. Véase, por ejemplo, Europ. J. Org. Chem., 17, 2913-2920 (2002); WO 01/46172; Heterocycles, 53, 2775-2780 (2000); J. Heterocyclic Chem., 37, 175-180 (2000); Nippon Kagaku Kaishi, 10, 1144-1147. (1992); Pakistan J. Scientific and Industrial Research, 30, 1-4 (1987); J. Heterocyclic Chem., 16, 657-660 (1979); J. Org. Chem., 21, 1240 (1956); y Joule et. al., Heterocyclic Chemistry, 3ra edición, Capítulo 22. Cada una de las referencias de literatura precedentes se incorporan en este documento por referencia al grado de describir métodos elaborar pirazoles sustituidos (1-1) y/o otros materiales de partida y/o condiciones de reacción útiles para elaborar compuestos de fórmula (I) en este documento.

La hidrólisis de (1-1) da los ácidos de pirazol correspondientes (1-2), los cuales pueden ser acoplamiento con anilina (1-4) o su forma de sal (tal como HCl) para dar compuestos (Id) bajo condiciones de acoplamiento de amida estándar. Alternativamente, la porción de ácido carboxílico de (1-2) puede ser convertida al cloruro del ácido (1-3), el cual reacciona directamente con benzamida (1-4) en solventes tales como DCM en la presencia de DIPEA (u otras bases) para proporcionar (Id). Compuestos de benzamida pueden ser comercialmente disponibles y/o pueden ser preparados aplicando métodos descritos en la literatura, o como se describe abajo en los Esquemas de Reacción 1a y 1b.

Esquema de Reacción 1a



108

El compuesto (1-4) puede ser preparado como se resume en Esquema de Reacción 1a por 1) hacer reaccionar un cloruro de 3-nitro-benzoilo (1a-1) (el cual es comercialmente disponible o puede ser preparado por un experto en técnica) y una amina H_2N-R_6 en CH_2Cl_2 para dar un intermediado nitro (1a-2); y 2) someter a reducción (1a-2) bajo condiciones tal como gas de hidrógeno y un catalizador en un solvente para producir anilina (1-4). Su forma de sal puede ser preparada haciendo reaccionar (1-4) con un ácido apropiado (por ejemplo, HCl).

15

Esquema de Reacción 1b



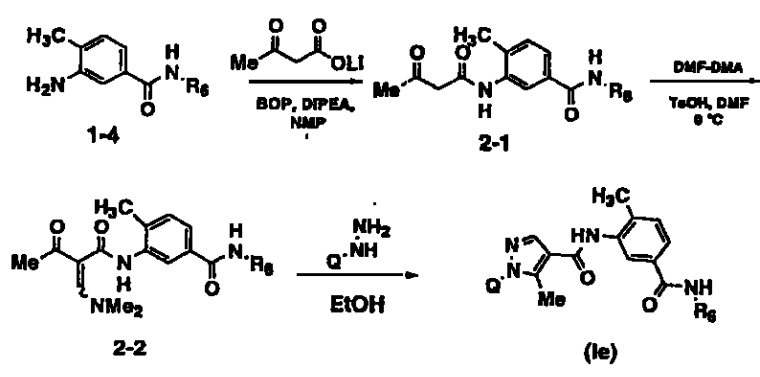
20

De forma alterna, el compuesto (1-4) puede ser preparado como se resume en el Esquema de Reacción 1b, haciendo reaccionar ácido 3-amino-benzóico (1b-1) (el cual es comercialmente disponible o puede ser preparado por un experto en la técnica) con amina H_2N-R_6 en la presencia de un agente de acoplamiento, tal como EDC/HOBt, en un solvente adecuado. Su forma de sal puede ser preparada haciendo reaccionar (1-4) con un ácido apropiado (por ejemplo, HCl).

30

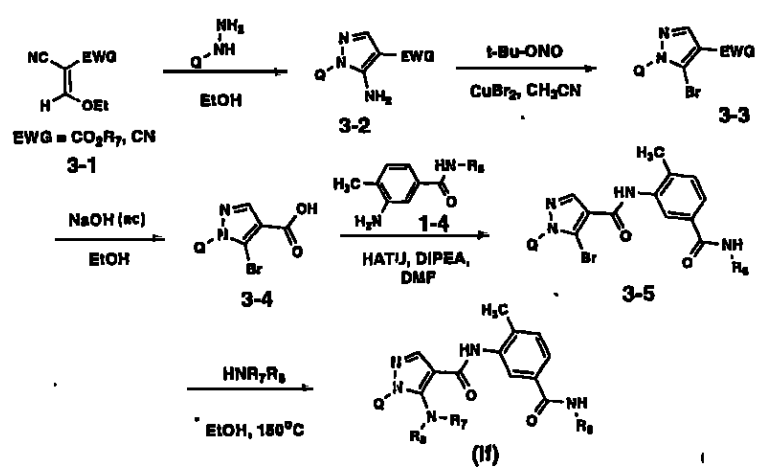
Esquema de Reacción 2

109



Los compuestos que tiene la fórmula (Ie) pueden ser elaborados como se muestra en el Esquema de Reacción 2. El acoplamiento BOP de anilina (1-4) con acetoacetato de litio da el compuesto (2-1), el cual se puede hacer reaccionar con DMF-DMA para dar el compuesto (2-2). El compuesto (2-2) después se puede hacer reaccionar con hidrazinas para producir el compuesto (Ie).

Esquema de Reacción 3

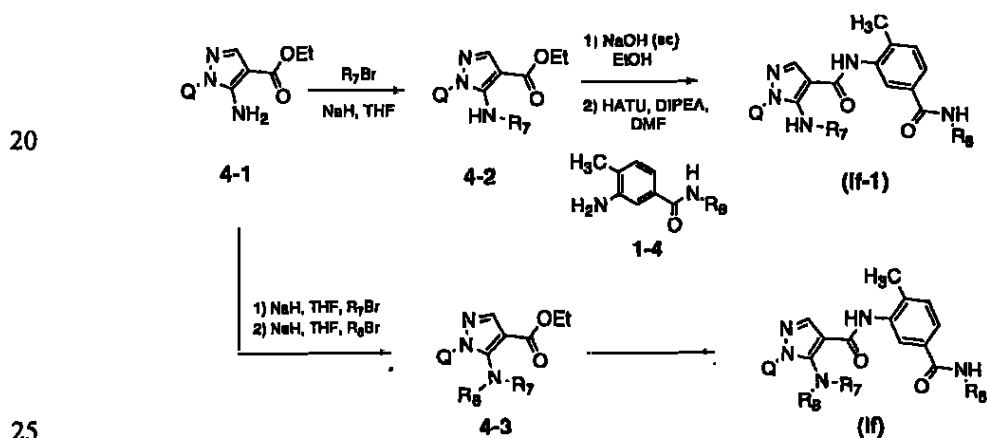


Pirazoles que portan halo (intermediarios), amino, o sustitución alquilamino en C5 (la posición R₂ como se menciona en las reivindicaciones adjuntas) pueden ser preparados de conformidad al Esquema de Reacción 3. La reacción del compuesto (3-1) (tal como 2-etoximetilen-

110

malononitrilo o éster etílico del ácido 2-ciano-3-etoxi-
acrílico) con hidrazinas proporciona pirazoles (3-2), en
donde la posición C4 es sustituida por un grupo de separación
del electrón (EWG) tal como nitrilo, éster metílico o
5 etílico. La conversión de el grupo amino C5 al grupo bromo C5
pueden ser realizado a través de la reacción con tBuONO y
bromuro de cobre (II). La hidrólisis del éster o nitrilo al
ácido carboxílico, seguido por formación de enlace de amida,
tal como a través de la reacción con HATU y la anilina (1-4),
10 proporciona el compuesto (3-5). La sustitución del bromuro
con nucleófilos (carbono, oxígeno, azufre, pero en particular
nucleófilos basados en nitrógeno) pueden ser lograda. La
reacción de compuestos (3-5) con aminas primarias y
secundarias en EtOH a temperatura y presión elevada, bajo
15 irradiación de microonda da pirazoles (If) amino sustituidos.

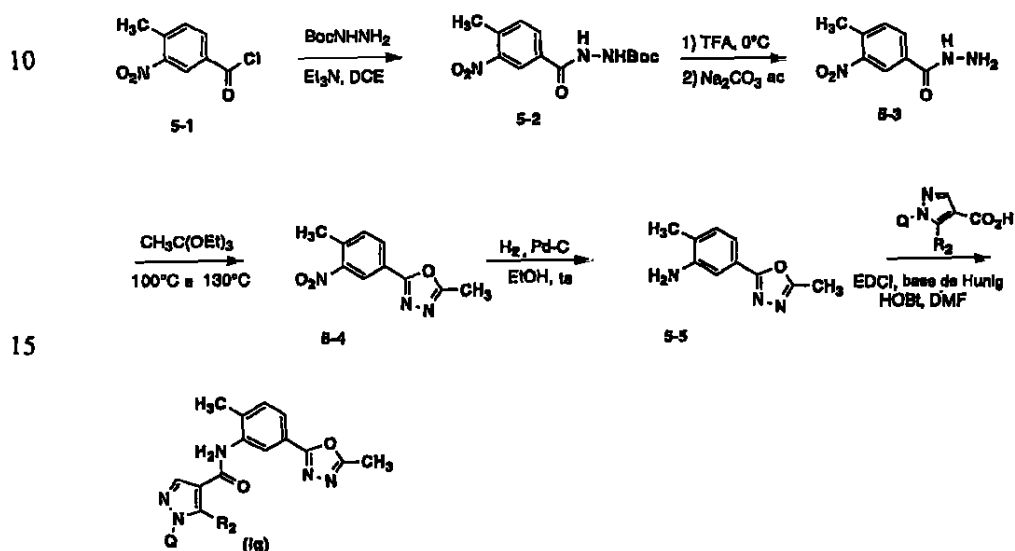
Esquema de Reacción 4



Los pirazoles amino sustituidos C5 pueden
alternativamente ser preparados como se muestra en Esquema de
Reacción 4. Los aminopirazoles (4-1) (generalmente preparados
de conformidad con el Esquema de Reacción 3) pueden ser mono-
30 o bis-alquilado a través de la reacción con haluros de

alquilo (tal como bromuro de etilo) en la presencia de una base adecuada (tal como NaH) para obtener (4-2) o (4-3). La hidrólisis del éster, seguida por la formación de enlace amida, tal como a través del acoplamiento HATU con (1-4), conduce a los pirazoles (If) o (If-1) alquilamino sustituidos C5.

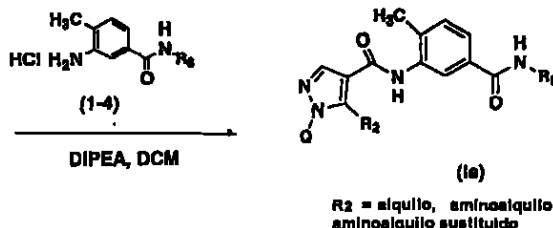
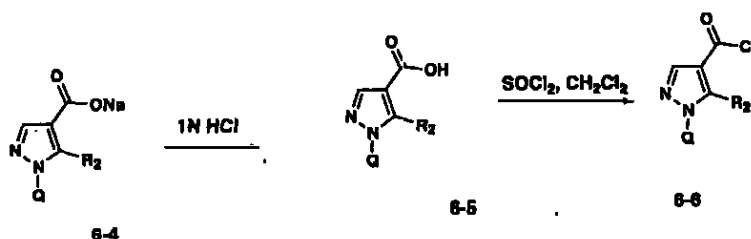
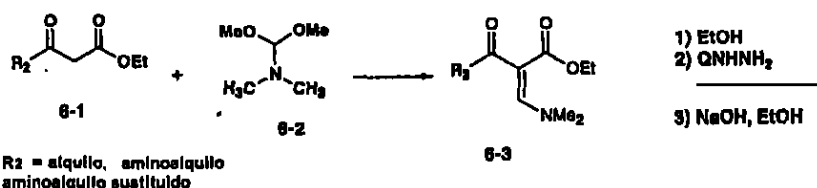
Esquema de Reacción 5



Los compuestos de fórmula (Ig) puede ser preparado a partir de compuesto comercialmente disponible (5-1) como se describe en el Esquema de Reacción 5. El compuesto (5-1) se puede hacer reaccionar con carbazato de terc-butilo en un solvente orgánico, tal como DCE, en la presencia de una base, tal como trietilamina, para proporcionar el compuesto (5-2). El compuesto (5-2) puede reaccionar con un ácido, tal como TFA, y neutralizado con una base, tal como carbonato de sodio acuoso, para proporcionar el compuesto (5-3). La formación del oxadiazol puede ser lograda calentando del compuesto (5-3) en ortoacetato trietilo para obtener el compuesto (5-4)

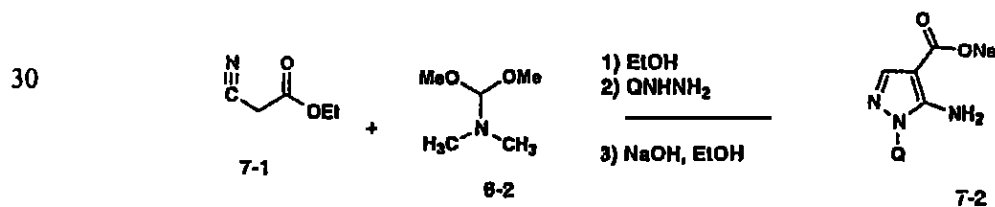
que puede ser reducido con hidrógeno en la presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio en carbono, en un solvente, tal como EtOH, para obtener el compuesto (5-5). El compuesto (5-5) puede luego ser acoplado al ácido carboxílico (6) en un solvente tal como DMF para proporcionar el compuesto (Ig). Se entenderá de lo procedente que en los Esquemas de Reacción 1-4 y 6-8 en este documento, el compuesto de anilina oxadiazolil sustituida de fórmula (5-5) puede ser sustituida por la anilina de fórmula (1-4) y se hace reaccionar con pirazoles de ácido carboxílico, como en los Esquemas de Reacción 1, 3 y 4, y/o tratado como se muestra en los Esquema de Reacción 2 y 8, para proporcionar compuestos de fórmula (I) y/o precursores de los mismos.

Esquema de Reacción 6



El Esquema de Reacción 6 muestra un proceso para elaborar compuestos de fórmula (Ie), en donde R₂ es alquilo, aminoalquilo, o aminoalquilo sustituido. El etilacetoacetato (6-1), por ejemplo, 3-oxobutanoato de etilo, se puede hacer reaccionar con metanamina, tal como dimetoxi-N-N-dimetilmetanamina (6-2) en solvente para proporcionar el compuesto intermediario (6-3), el cual cuando se hizo reaccionar con una hidrazina apropiada, tal como, por ejemplo, fenilhidrazina, piridilhidrazina, etc., seguido por adición de hidróxido de sodio, proporciona sal de sodio intermedario de fórmula (6-4). La reacción de sal de sodio con ácido tal como HCl proporciona ácido carboxílico de fórmula (6-5). El ácido carboxílico puede luego ser convertido al cloruro del ácido en reacción con cloruro de sulfurilo (véase también Esquema de Reacción 1), en solventes tal como DCM para proporcionar los compuestos (6-6), los cuales reaccionan con clorhidrato de benzamida (1-4) (o compuestos alternativos 5-5 como en Esquema de Reacción 5), en solventes tal como DCM en la presencia de base tal como DIPEA para proporcionar compuestos que tienen la fórmula (Ie). (Véase también Ejemplos 11-12, infra).

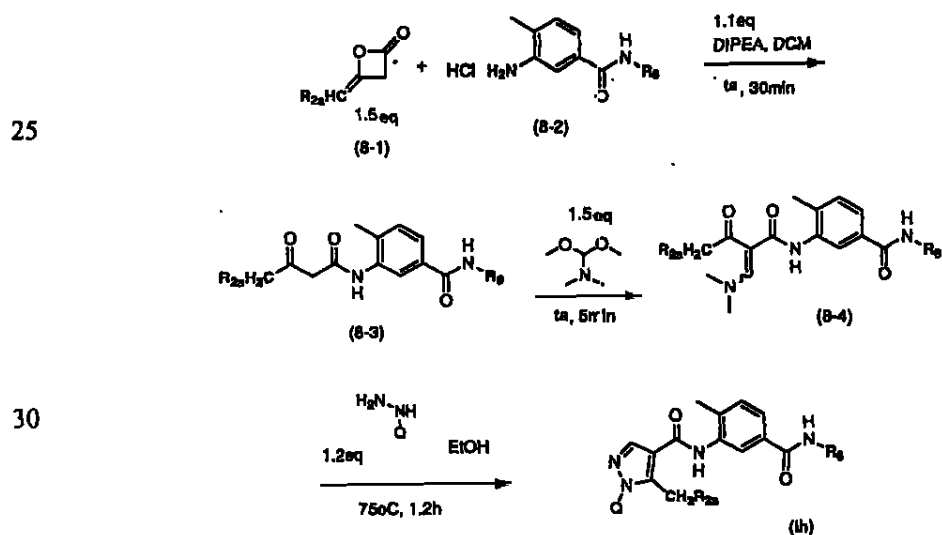
Esquema de Reacción 7



174

El Esquema de Reacción 7 refleja un proceso alternativo siguiendo la esquelética general del Esquema de Reacción 6, pero en donde R_2 es un grupo amino directamente enlazado, es decir, el compuesto ciano 7-1 se hizo reaccionar con metanamina, tal como dimetoxi-N-N-dimetilmetanamina (6-2) en solvente, seguido por una hidrazina apropiada, tal como, por ejemplo, fenilhidrazina, piridilhidrazina, etc., en solvente, tal como etanol, seguido por la adición de hidróxido de sodio, para proporcionar sal de sodio intermediario de fórmula (7-2). El grupo amino del compuesto (7-2) el cual puede además ser elaborado a un grupo R_2 alquilamina o amina sustituido, aplicando principios conocidos en el campo, y/o el compuesto (7-2) puede ser incorporado en otros esquema y procesos descritos en este documento. Un experto en el campo apreciará si usa los grupos amino protectores para la amina del compuesto (7-2) puede ser apropiada dar otros reactivos.

Esquema de Reacción 8

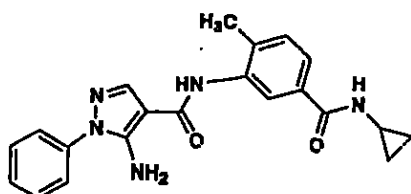


111

Se puede hacer reacciona diceteno (8-1), en donde R_{2a} es hidrógeno, alquilo, cicloamino, aminoalquilo (preferiblemente en donde R_{2a} es hidrógeno), e clorhidrato de 3-amino-N-ciclopropil-4-metilbenzamida con DIPEA en DCM a TA para proporcionar los compuestos (8-3). La adición de DMF-DMA a TA y removerlo de DCM proporciona los compuestos (8-4), los cuales en reacción con hidrazina apropiada ($QNHNH_2$), tal como 10 fenilhidrazina opcionalmente sustituida, piridilhidrazina, etc., en solvaenta tal como EtOH, proporciona compuestos de fórmula (Ih) en donde R_{2a} es como se define anteriormente, preferiblemente hidrógeno.

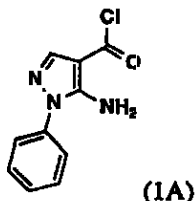
Además, otros compuestos de fórmula (I) pueden ser 15 preparados utilizando procedimientos generalmente conocidos para aquellos expertos en la técnica. En particular, los siguientes ejemplos proporcionan métodos adicionales para la preparación de los compuestos de esta invención. La invención será ahora descrita por los siguientes ejemplos trabajados, 20 los cuales son modalidades ejemplares no limitantes de la invención. Se efectúan purificaciones CLAR en columnas de fase reversa C18 (FI) utilizando mezclas MeOH agua y TFA como solución amortiguadora. Estos ejemplos son ilustrativos en lugar de limitantes. Hay otras modalidades que caen dentro 25 del espíritu y alcance de la invención como se define por las reivindicaciones anexas.

116

Ejemplo 1

5

Etapa A: cloruro del ácido 5-amino-1-fenil-pirazol-4-carboxílico



10

Se agitó una suspensión de ácido 5-amino-1-fenil-pirazol-4-carboxílico (1.27 g, 6.24 mmol) en cloruro de tionilo (10 mL) a temperatura ambiente por 1.75 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se secó *in vacuo* para obtener el cloruro ácido anterior 1A (1.38 g, 100% rendimiento) como un sólido amarillo.

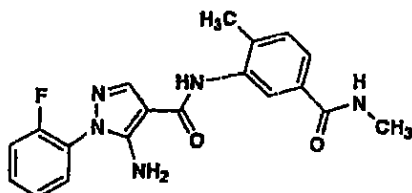
20 Etapa B:

El compuesto 1A (40 mg, 0.15 mmol) se agregó a una solución agitada de 3-ciclopropilcarboxamid-6-metilanilina (36 mg, 0.19 mmol) en DCM (1.5 mL) y piridina (100 μ L) a 0°C. El baño enfriante se removió después de la adición y la solución se agitó por 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con solución 0.5 N de HCl ac. (8 mL). Lo precipitado se sometió a sonicación por varios minutos y se filtró. Lo sólido se lavó con solución 0.5 N de HCl ac., solución NaHCO₃ ac. saturada, agua y se secó *in vacuo* para obtener Ejemplo 1 (61 mg, 90%

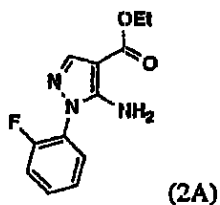
30

rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM: 376.13 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

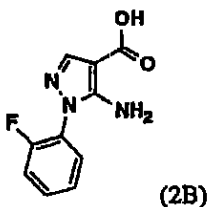


Etapas A:



Se agregó en porciones etil(etoximetilen)-
cianoacetato (2.24 g, 13.3 mmol) a una suspensión agitada de
clorhidrato de 2-fluorofenilhidrazina (1.96 g, 12.05 mmol) y
triethylamina (1.68 mL, 12.05 mmol) en EtOH absoluto (16 mL).
La mezcla se agitó por 50 min, se diluyó con agua y se
extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se
lavarón con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron,
y concentraron bajo presión reducida y *in vacuo* para obtener
el compuesto 2A anterior (3.06 g, rendimiento cuantitativo)
como un sólido bronceado ligero. CLAR tiempo de retención:
1.34 min. CL/EM: 250.13 (M+H)⁺.

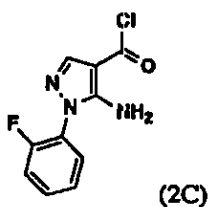
Etapas B:



7/18

Una solución de etil-5-amino-1-(2-fluorofenil)-pirazol-4-carboxilato 2a (3.06 g, 12.28 mmol) en THF:MeOH (64 mL, 1:1) y una solución 2.5 N de NaOH ac. (31 mL) se calentó a 60°C por 8 hr. La mezcla se concentró bajo presión reducida y acidificó con una solución 6 N de HCl ac. a 0°C. El sólido precipitado se colectó por filtración, se lavó con agua y DCM, y se secó para obtener el ácido 2B (1.72 g, 63%). Ácido adicional 2B (160 mg, 6%) puede ser obtenido a partir de lo filtrado levantamiento extractivo con DCM. Tiempo de retención CLAR: 0.85* min. CL/EM: 222.08 (M+H)*.

15

Etapas C:

20

Una solución de ácido carboxílico 2B (0.5 g, 2.26 mmol) en cloruro de tionilo (3.7 mL) se agitó a ta por 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y *in vacuo* para obtener el cloruro ácido 2C (624 mg, 100% rendimiento) como un sólido naranja. Tiempo de retención CLAR: 1.11* min.; CL/EM: 236.11 (M+H)+ para el éster metílico correspondiente.

25

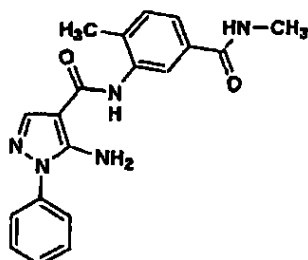
Etapas D:

Se agregó cloruro del ácido 5-amino-1-(2-fluorofenil)-pirazol-4-carboxílico 2C (40 mg, 0.14 mmol) a una

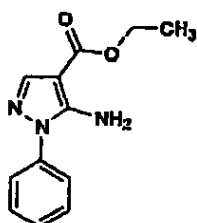
30

114
solución agitada de 3-metilcarboxamido-6-metilanilina (31 mg, 0.19 mmol) en DCM (1.5 mL) y piridina (100 µL) a 0°C. El baño enfriante se removió después de la adición y la solución se agitó a ta por 45 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con solución 0.5 N de HCl ac. (8mL). El sólido precipitado se sometió a soncación por varios minutos y se filtró. Lo sólido se lavó con solución 0.5 N de HCl ac., solución sat. de NaHCO₃ ac., agua y se secó in vacuo para obtener el Ejemplo 2 anterior (33 mg, 65% rendimiento) como un polvo bronceado ligero. Tiempo de retención CLAR: 1.20^a min. CL/EM: 368.16 (m+H)+.

Ejemplo 3



Etapa A: 5-amino-1-fenil-4-carboetioxipirazol



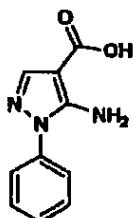
(3A)

25 Se sometieron a reflujo por 1 hora fenilhidrazina (21.2 g, 0.19 moles), (etoximetilen)-cianoacetato de etilo (35 g, 0.21 moles), y EtOH absoluto (200 ml). El volumen de reacción se redujo por una mitad y enfrió en hielo, y el producto deseado se colectó por filtración. El volumen de lo
30 filtrado fue además reducido a 120 ml, se enfrió, y después

120
se filtró para coleccionar los sólidos adicionales. Los sólidos amarillos se combinaron para proporcionar el compuesto 3A (41.6 g, 94% de rendimiento)

5

Etapas B: ácido 5-amino-fenilpirazol-4-carboxílico



(3B)

10

El compuesto 3A (41 g), THF (50 ml), MeOH (150 ml), y 3N NaOH (100 ml) se combinaron y sometieron a reflujo 4 h. Más del solvente se removió por evaporación y el resto se neutralizó con 1 N de HCl (300 ml). El producto sólido crema coloreado se recogió por filtración, se lavó, y se secó para dar el compuesto 3B (38 g, rendimiento cuantitativo).

15

Etapas C: Ejemplo 3

20

El compuesto 3B (7.42 g, 36.8 mmole), cloruro de tionilo (5.22 g, 1.2 eq), THF (50 ml) y DMF (10 gotas) se sometieron a brevemente. La solución de reacción turbia se filtró a través del medio frita de vidrio, se evaporó, y el residuo se trituró con 9:1 hexanos: éter dietílico (30 ml) para producir un producto sólido amarillo. Esto fue redisolvió en THF (100 ml) y lentamente se adicionó a una segunda solución de reacción que contiene 3-amino-4-metilmetilbenzamida (6.0 g) y piridina (5.78 g, 2 eq) en THF a 0 grado C. La reacción se dejó agitar toda la noche, tiempo durante el cual llegó a ta. La reacción se evaporó y el

25

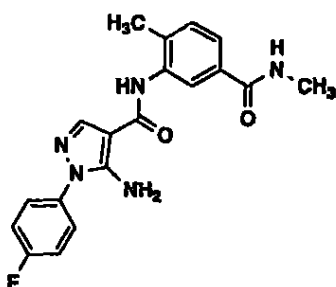
30

121
residuo sólido se lavó con HCl 1N (2X50ml), 1N NaOH (2X50 ml), y se secó para proporcionar el Ejemplo 3 anterior (10.2 g, 79.8% rendimiento). (M+H)+=350.13, tiempo de ret. CLAR =1.24° .

5

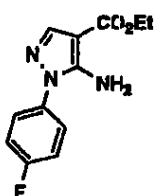
Ejemplo 4

10



Etapa A:

15



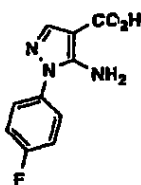
(4A)

Etil(etoximetileno)cianoacetato (17.2 g, 101 mmol) y clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (15 g, 92 mmol) se mezclaron en EtOH absoluto (150 mL) a TA y trietilamina (13 mL, 92 mmol) se introdujeron via goteo por jeringa. La mezcla se agitó toda la noche, se diluyó con eter y se filtró. Lo filtrado se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con agua (100 mL x 3), salmuera; se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener 22.5 g (98%) del compuesto 4A como un aceite marrón. Tiempo de retención CLAR: 2.73 min. (amplio). CL/EM: 250.48 (M+H)⁺.

25

Etapa B:

30



(4B)

122

Una solución del compuesto 4A (22.5 g, 90.4 mmol) en
5 EtOH absoluto (200mL) y solución 3N de NaOH ac. (75 mL, 226
mmol) se sometió a reflujo por 2 hr. La mezcla se concentró
bajo presión reducida y se recuperó en agua (200 mL) y se
lavó con DCM (100 mL x 3). La capa acuosa se acidificó con
solución 6N de HCl ac. a 0°C, y lo sólido precipitado se
10 recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó para
obtener ácido 4B (11.6 g, 58%). Tiempo de retención CLAR:
1.92 min. CL/EM: 222.08 (M+H)+.

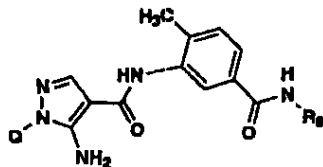
Etapa C: Ejemplo 4

15 A una suspensión de ácido carboxílico (5.5 g, 24.9
mmol) en DCM se agregó cloruro de tionilo (2.35 mL, 32.3
mmol). Después de 10 min, se agregó DMF (3 gotas), luego la
solución se agitó a TA por 2 hr. La mezcla se concentró bajo
presión reducida para obtener un sólido amarillo. El sólido
20 se formó en suspensión en DCM (50 mL) y se enfrió a 0°C en 3-
metilcarboxamido-6-metilanilina (5.11 g, 31.1 mmol) se
adicionó como un sólido seguido por una adición por goteo de
una solución de piridina (6.0 mL, 74.4 mmol) en DCM (25 mL)
sobre 15 min. Después que la adición se completó, el baño
25 enfriante se removió y la solución se agitó a TA por 30 min.
La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con
agua (20mL) y 1N de HCl ac. (50 mL). La suspensión resultante
se decantó por varios minutos, se filtró, y se lavó con
solución 1N de HCl ac., agua y se secó in vacuo para obtener
30 aproximadamente 9 g de un sólido amarillo. El sólido se trituró

123

con EtOAc caliente, éter caliente, luego se lavó con acetonitrilo y se decolorizó en MeOH utilizando carbón activado. Lo filtrado se concentró y el sólido resultante se recrystalizó a partir de MeOH/acetonitrilo para obtener el Ejemplo 4 anterior como un sólido blanco (6.27 g, 69% rendimiento). Tiempo de retención CLAR: 2.58 min. CL/EM: 368.24 (M+H)⁺. ¹H RMN (d₆-DMSO, 500 MHz) δ 9.38 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59-7.60 (dd, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31-7.38 (dd, 2H), 6.42 (s, 2H), 2.76 (d, 3H), 2.26 (s, 3H).

Ejemplos 5 a 9



Los ejemplos 5 a 9, que tienen la fórmula anterior en donde las variables Q y R₆ tienen los valores reportados mostrados en Tabla 1, se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en la preparación de Ejemplos 1 hasta 4. Los materiales de partida son comercialmente disponibles, pueden ser preparados de conformidad a los Esquema de Reacción en este documento, o aplicando procedimientos conocidos en el campo.

Tabla 1

El.#	Q	R ₆	(M + H) ⁺	Tiempo de retención CLAR (min)
5		-CH ₃	351.10	1.36 ^a
6			377.10	1.47 ^a
7			394.24	1.30 ^a
8			394.17	1.39 ^a
9		-CH ₃	364.19	1.32 ^a

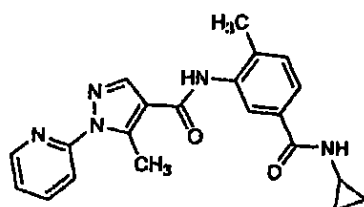
7241

5

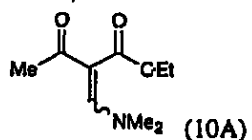
10

Ejemplo 10

15



Etapla A:



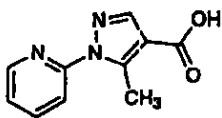
20

Se agregó a acetoacetato de etilo (100 g, 769 mmol) p-TsOH (333 mg, 1.75 mmol) y DMF-DMA (153 mL, 1150 mmol). La solución se calentó a 100°C por 2.5 hr, luego se enfrió a TA. Un aparato de destilación se unió y el producto se purificó por destilación fraccionaria bajo vacío para obtener (10A)

25

(92.7g, 66%) como un aceite amarillo.

Etapla B:



30

(10B)

127

A una solución de (10A) (0.424 g, 2.3 mmol) en EtOH (5mL) se agregó piridin-2-il-hidrazina (0.25 g, 2.3 mmol). La solución se calentó a 65°C por 3 h, luego se adicionó NaOH ac. (1N, 6.9 mL, 6.9 mmol) y la reacción se dejó enfriar a TA toda la noche. El EtOH se evaporó y la solución acuosa resultante se acidificó a aproximadamente pH 3. Lo precipitado resultante se colectó por filtración y se dejó enfriar por aire, obteniendo (10B) como un sólido bronceado ligero (0.38 g, 81%) ret. T. CLAR (min): 1.92, PM: 203.2, CLEM[M+H]⁺ = 204.0.

Etapa C:

A una solución de (10B) (0.041g, 0.201 mmol) en NMP (1.0 mL) se agregó BOP (0.117g, 0.265 mmol), DIPEA (0.115 mL, 0.66 mmol), y clorhidrato de 3-amino-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (0.050 g, 0.22 mmol). La solución se calentó a 50°C y se dejó agitar toda la noche. La reacción se calentó a 80°C por 4 horas adicionales. La solución se enfrió a TA y se agregó agua (2mL). El producto se extrajo con EtOAc para obtener un residuo crudo que además se purificó por CLAR Prep para proporcionar (10) como un sólido blancuzco (0.032 g, 42%). t. ret. CLAR (min): 3.02, PM: 375.4, CLEM[M+H]⁺ = 376.1.

25

EJEMPLO 10A: PREPARACIÓN ALTERNA PARA EL COMPUESTO DEL

EJEMPLO 10

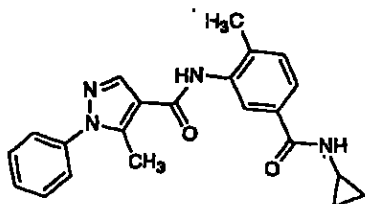
Se agitaron ácido 1-(2-piridil)-5-metilpirazol-4-carboxílico (1.6 gm, 7.9 mmol) y cloruro de tionilo (10 mL) a TA por 1 h. La reacción se evaporó y el residuo se redisolvió

126

en THF(75 mL). A esto se agregó una solución que contiene 3-amino-4-metilciclopropilbenzamida (1.64 g, 1.1 eq.) y THF (25 ml), y la reacción se agitó toda la noche a TA. La reacción se evaporó, se dividió entre 9:1 cloruro de metileno:MeOH (100mL) y 1N de NaOH (2x50ml), luego 1N de HCl (2x50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó y cromatografió (silice gel, 97.5 cloruro de metileno: 2.5 MeOH) para rendir el producto puro del Ejemplo 10 como un sólido blanco (233 mg).

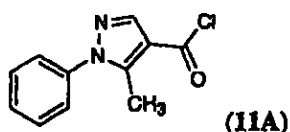
10

Ejemplo 11



15

Etapas A:



(11A)

20

Se disolvió ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (0.10 g, 0.495 mmol) [preparado en una forma similar a la de (10B)] en SOCl₂ (2mL) a TA. Después se agitó a TA por 30 min., el SOCl₂ se evaporó, dejando atrás el producto (11A) como un sólido blanco el cual se usó

25

directamente sin purificación adicional.

Etapas B:

Se agregó a una solución del compuesto (11A) en DCM (2mL) DIPEA (0.345 mL, 1.98 mmol), y clorhidrato de 3-amino-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (0.123 g, 0.544 mmol). La

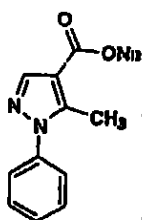
30

128
reacción se agitó a TA toda la noche. Se agregó agua (4mL)
para enfriar rápidamente la reacción y la fase acuosa se
extrajo con DCM (3x3 mL). Después de la evaporación, el
residuo orgánico se purificó por CLAR Prep para obtener el
Ejemplo (11) anterior como un sólido blanco (0.139 g, 75%).
CLAR ret.t.(min): 2.87, PM: 374.5, CLEM[M+H]⁺ = 375.2.

EJEMPLO 11A - PROCEDIMIENTO ALTERNO PARA ELABORAR EL EJEMPLO

11

EtapA A: 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de sodio



(11A-2)

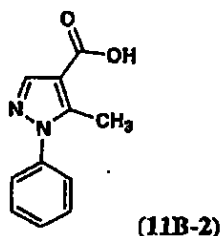
Se agitó una solución de 3-oxobutanoato de etilo
(130.14 g, 1 mol) y dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (119.16 g,
1 mol) en EtOH (200mL) a 60°C por 1 h, luego se enfrió a TA.
Se agregó fenilhidrazina (98.33 mL, 1 mol) a la solución y la
temperatura se mantuvo debajo de 60°C. Después que la adición
se completó, la mezcla se agitó a 60°C por 1 h. El EtOH se
removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en
EtOAc (1L), luego se lavó con 1N de HCl (50mL), NaHCO₃
(100mL), H₂O y salmuera. El solvente orgánico se removió bajo
presión reducida y el residuo se disolvió en EtOH (460 mL).
Se agregó una solución acuosa (100mL) de NaOH (80g) y la
mezcla se agitó a 65°C por 2 h. Después la solución se enfrió
a TA, lo precipitado se colectó con filtración y se lavó con
alcohol isopropílico para dar la sal de sodio blanca

anterior. Rendimiento de 81%, 1HRMN (CD3OD): 7.94 (s, 1H), 7.45-7.59 (m, 5H), 2.53 (s, 3H).

128

Etapa B: ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico

5

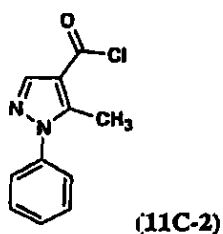


10 La sal de la Etapa A (11A-2) se agitó en solución 1N de HCl (500ml) por 20 min. Lo precipitado se colectó con filtración y se secó para dar el ácido anterior como un sólido blanco (162g, 98% rendimiento). 1HRMN (CDCl3): 11.50-12.80 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.26-7.54 (m, 5H), 2.59 (s, 3H).

15

Etapa C: cloruro de 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonilo

20



A una solución de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico de la Etapa B (11B-2) (20.2 g, 0.1 mol) en DCM (200 mL) y DMF (730 mg, 0.01 mol) se agregó dicloruro de sulfurilo (8.73 mL, 0.12 mol) a TA. La mezcla se agitó a 36°C por 2h. La solución se concentró bajo presión reducida y se agregó DCM (200 mL) al residuo sólido blanco para formar una suspensión del anterior cloruro de acilo correspondiente.

25

30 Rendimiento: 98%, 1HRMN CDCl3): 8.16 (s, 1H), 7.45-7.59 (m,

5H), 2.53 (s, 3H).

124

Etapla D: N-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida. (Ejemplo 11)

5 A una solución de clorhidrato de 3-amino-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (22.6 g, 0.1 mol) en DCM (300 mL) se agregó DIPEA (41.9 mL, 0.24 mol). La solución se agitó por 5 minutos, luego se enfrió a 0°C y se agregó la suspensión de la Etapa B. La mezcla se agitó por 2 h a TA y
10 se enfrió rápidamente con agua (200 mL). LO precipitado se colectó y se lavó con agua y DCM, luego se agitó en EtOH (100 mL) y agua (100 mL). El sólido se colectó y se lavó con EtOH al 50% en agua y se purificó adicionalmente por recristalización en EtOH al 95% para dar el Ejemplo 11 como
15 sólido blanco (95% rendimiento). ¹H MNR(500 MHz, DMSO) δ: 0.52 (d, 2H, J = 1.7), 0.62 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, J = 7.7), 7.50 (m, 5H), 7.57 (d, 1H, J = 7.7), 7.76 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.59 (s, 1H) ¹³C RMN (500 MHz, DMSO) δ: 5.59, 11.43, 17.90,
20 22.94, 115.19, 124.41, 125.20, 125.60, 128.31, 129.18, 129.97, 132.25, 136.08, 137.69, 138.58, 139.27, 142.10, 161.51, 166.81.

EJEMPLO 11B - PROCEDIMIENTO ALTERNO PARA ELABORAR EL EJEMPLO

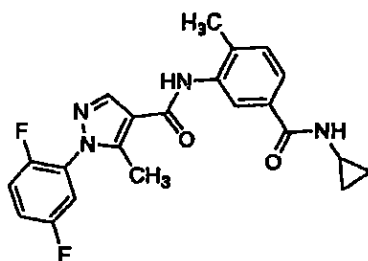
25 11

 A una mezcla de clorhidrato de 3-amino-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (22.6g, 0.1 mmol) y DIPEA (19.2 mL, 0.11 mmol) en DCM (200mL) se agregó diceteno (11.6 mL, 0.15 mmol), y la solución resultante se agitó a TA por 30
30

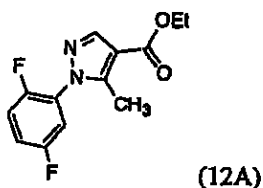
130

min. Se agregó DMF-DMA (20 mL, 0.15 mol), y la solución se agitó a TA por 5 min. El DCM fue removido bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (100mL) y se agregó fenilhidrazina (11.8 mL, 0.12 mol). La solución se sometió a reflujo por 1.2 horas. Lo precipitado se colectó a TA y se purificó por recristalización en EtOH (100mL) para obtener Ejemplo 11 (28 g) como cristales blancos en 76% rendimiento. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ: 0.52 (d, 2H, J = 1.7), 0.62 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, J = 7.7), 7.50 (m, 5H), 7.57 (d, 1H, J = 7.7), 7.76 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.59 (s, 1H) ¹³C RMN (500 MHz, DMSO) δ: 5.59, 11.43, 17.90, 22.94, 115.19, 124.41, 125.20, 125.60, 128.31, 129.18, 129.97, 132.25, 136.08, 137.09, 138.58, 139.27, 142.10, 161.51, 166.81.

Ejemplo 12



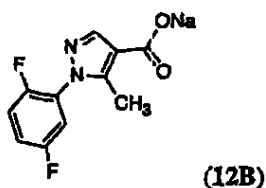
Etapas A:



A una solución del compuesto 10A (64.26 g, 0.347 mmol) (véase Ejemplo 10, anterior) en EtOH (250 mL) a TA se agregó 1,5-difluorofenilhidrazina (50g, 0.347 mmol) en varias porciones. La reacción exotérmica se monitoreó para

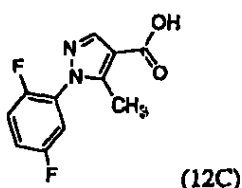
171
prevenir la ebullición de la solución, con la temperatura interna alcanzando 55°C. La reacción después se calentó en un baño de aceite a una temperatura interna de 65°C y se agitó toda la noche. En enfriamiento a TA, el EtOH se evaporó y el sólido marrón resultante anterior, se recuperó en EtOAc (300 mL) y se lavó con 1N de HCl (150 mL) y NaHCO₃ ac. saturado (150 mL). Las dos fases acuosas fueron secuencialmente extraídas nuevamente con EtOAc (50mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para obtener el éster 12A como un sólido bronceado.

Etapas B:



El éster 12A se recuperó en EtOH (160mL) y se agregó una solución de NaOH (28g, 0.694 mmol) en agua (35 mL). La solución se dejó agitar a TA por 4 días. La reacción se encontró estar incompleta por análisis CLAR, así la temperatura se llevó justo debajo de reflujo (65-70°C) por 2-3 h. La reacción se enfrió a 0°C y los sólidos resultantes se colectaron por filtración. Los sólidos se lavaron con IPA enfriado con hielo frío que no eluyó color. La sal de sodio 12B se obtuvo como un sólido blancuzco (76.14 g, 84.4% durante 2 etapas). Se dejó secar por aire, luego se utilizó directamente en la siguiente etapa.

30 Etapas C: ácido 1-(2,5-difluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-



carboxílico

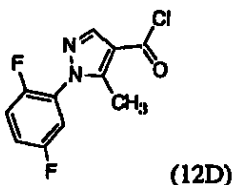
172

5

La sal de sodio 12B (76.1 g) se agregó en porciones para una solución agitada de HCl 1N (500mL). Después de 1-2 h el producto se colectó por filtración y se lavó HCl diluido enfriado con hielo (0.1N) para obtener ácido 1-(2,5-difluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (12C) como un sólido blanco (69.3 g, 99.4%). Tiempo de retención CLAR: 2.10 min; CLEM MH⁺ = 239.09; ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 2.38 (s, 1H) ppm.

15

Etapas D:



20

A una solución del compuesto 12C (68 g, 0.285 mmol) y DMF (2.1 mL) en DCM (700mL) se agregó SOCl₂ (24.9 mL, 0.343 mmol) lentamente durante 10-15 min. La reacción se agitó a TA toda la noche luego llevó a reflujo por 1-2 h. Se agregó SOCl₂ adicional (5mL) y el calentamiento se continuó por 4 h.

25 El análisis CLAR indicó ligero residuo s.m. Se agregó SOCl₂ adicional (5mL) y DMF (1 mL) y el calentamiento se continuó por 2-3 h. La reacción se concentró para obtener el compuesto 12D como un sólido blancuzco que se usó directamente para siguiente reacción.

30

Etapas E: Ejemplo 12

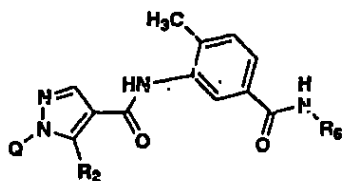
133

Se suspendió el compuesto 12D en DCM (1L) y se agregó sal de clorhidrato de 3-amino-N-ciclopropil-4-metil-
5 benzamida (70.94 g, 0.343 mmol) y DIPEA (119.1 mL, 0.654 mmol). La reacción es inicialmente exotérmica, causando la ebullición de la solución. Después de la agitación a TA toda la noche se formó un precipitado blanco. Se agregó agua (400 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente. Los sólidos se
10 colectaron, se lavaron con agua (300 mL) y DCM, para dar un sólido blancuzco. El sólido se disolvió en EtOH en ebullición (600 mL) y se agregó agua caliente (400 mL) junto con NaHCO₃ acuoso saturado (100mL). Después del enfriamiento, lo precipitado resultante se colectó por filtración, se lavó
15 con EtOH:agua 1:1 friado con hielo para obtener el producto del Ejemplo 12 como un sólido cristalino blanco (93.36 g, 79.8% durante 2 etapas) tiempo de retención CLAR: 2.63 min; CLEM MH' = 411.13; HRMS Obs. Masa 411.1641 Masa Calc. 411.1633.

20 Análisis elemental: Teorico para C₂₂H₂₆N₄O₂F₂: C 64.38, H 4.91, N 13.65, F 9.25 KF: <0.1%, Cl: <0.05% Observado/experimental de prueba: C 64.17, H 4.77, N 13.64, F 9.37; ¹H RMN(500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1H), 8.39 (d, 4.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (d, 7.7
25 Hz, 1H) 2.86 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 0.68 (m, 2H), 0.69 (m, 2H) ppm. ¹³C RMN(500 MHz, DMSO-d₆) δ 167.45, 161.86 (159.28, 154.4), (157.34, 152.44), 144.58, 140.77, 137.80, 136.63, 132.93, 130.64, (127.51, 127.43, 127.31), 126.30, 125.16, 118.77 (m, 2C), (117.04, 116.83), 115.86,
30 23.62, 18.54, 11.16, 6.25 ppm.

174

Ejemplos 13-38



Ejemplos 13-38, tiene la siguiente fórmula en donde las variables Q, R₂ y R₆ tiene los valores reportados en muestra en la Tabla 2, se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en la preparación de Ejemplos 10 a 12. Los materiales de partida son ya sea comercialmente disponibles o pueden ser preparados de conformidad a los Esquema de Reacción en este documento y/o aplicando procedimientos conocidos en el campo.

TABLA 2

Ej. No.	Q	R ₂	R ₆	tiempo CLAR (min)	EM (M ⁺)
13		-CH ₃		2.72	393.2
14		-CH ₃		2.57	393.2
15		-CH ₃		2.83	421.1
16		-CH ₃		2.75	444.1
17		-CH ₃		3.47	458.2

131

5

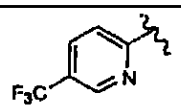
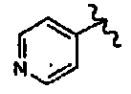
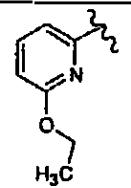
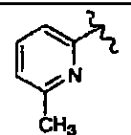
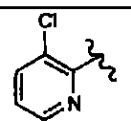
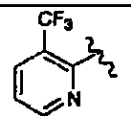
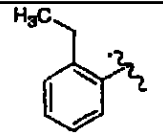
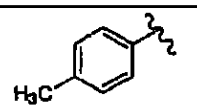
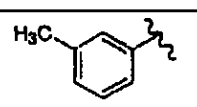
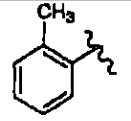
10

15

20

25

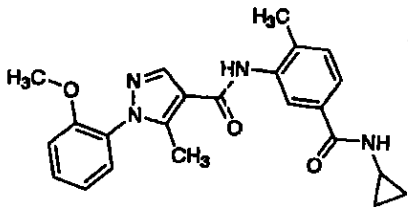
30

18		-CH ₃		3.36	444.2
19		-CH ₃		1.77	376.2
20		-CH ₃		3.28	420.1
21		-CH ₃		2.75	390.2
22		-CH ₃		2.51	410.1
23		-CH ₃		2.65	444.2
24		-CH ₃		3.58	403.1
25		-CH ₃		3.54	389.1
26		-CH ₃		3.52	389.1
27		-CH ₃		3.42	389.1

136

28		n-propilo	-CH ₃	3.01	377.2
29		n-propilo		3.24	403.3
30		-CH ₃		2.19	376.1
31		-CH ₃		2.37	453.1
32		-CH ₃		2.42	453.2
33		-CH ₃		2.16	401.2
34		-CH ₃		2.59	443.1
35		n-propilo	n-propilo	3.20	405.1
36		n-propilo	Et	3.17	391.1
37		n-propilo	-CH ₂ - CH(CH ₃) ₂	3.45	419.3
38		n-propilo	Iso-Pr	3.29	405.3

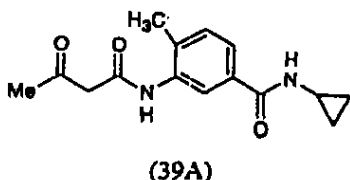
Ejemplo 39



138

Etapa A:

5

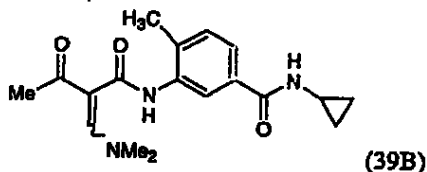


A la solución de acetoacetato de litio (90%, 0.066 g, 0.611 mmol), BOP (0.270 g, 0.611 mmol), y DIPEA (0.106 mL, 0.611 mmol) en DMF (1mL), se agregó clorhidrato de 3-amino-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (0.115 g, 0.51 mmol). La solución se agitó a TA toda la noche, se agregó agua (4mL), y el producto se extrajo con EtOAc. Después de la evaporación, el residuo orgánico se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 50-100% EtOAC en hexanos) para obtener (39A) como un semi-sólido blanco (0.049 g, 35%). T. ret. CLAR (min): 1.69, PM: 274.3, CLEM[M+H]⁺ =275.1.

15

Etapa B:

20



25

A una solución de (39A) (0.050 g, 0.18mmol) en DMF (0.5 mL) se agregó DMF-DMA (2mL) y p-TsOH (0.005g). La reacción se agitó a TA por 2 hr, luego el exceso DMF-DMA se evaporó bajo presión reducida. La solución DMF resultante de (39B) se utilizó por reacciones subsecuentes sin purificación adicional.

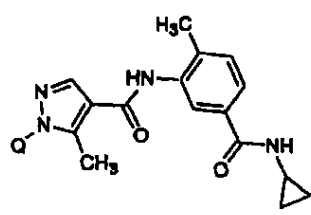
30

Etapa C:

138

A una solución DMF cruda de (39B) se agregó EtOH (1 mL) y 2-metoxifenilhidrazina (0.377 g, 2.73 mmol). La solución se agitó a TA por 45 min, luego se calentó a 60°C por 1.5 h. La purificación por CLAR Prep obtuvo el Ejemplo 39 anterior como un sólido bronceado ligero (0.0085 g, 12%). t. ret. CLAR (min): 2.79, PM: 404.5, CLEM [M+H]⁺ = 405.2.

Ejemplos 40-51



Los ejemplos 40-51, tienen la fórmula anterior en donde la variable Q tiene los valores reportados en muestra en la Tabla 3, se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 39. Los materiales de partida son ya sea comercialmente disponibles o pueden ser preparados de conformidad a los Esquemas de Reacción en este documento y/o aplicando procedimientos conocidos en el campo.

TABLA 3

Ej. No.	Estructura	tiempo CLAR (min)	EM (M ⁺)
40		2.41	453.3
41		2.86	420.2
42		3.50	443.1
43		3.43	443.2
44		3.14	443.2

139

5

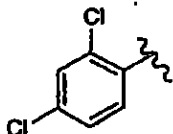
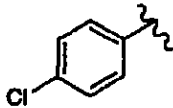
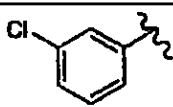
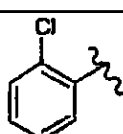
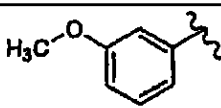
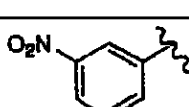
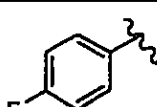
10

15

20

25

30

45		3.24	443.2
46		3.13	409.2
47		3.16	409.2
48		2.92	409.2
49		2.93	405.3
50		2.86	420.2
51		2.67	393.0

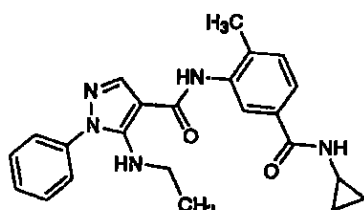
4

140

5

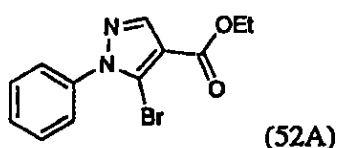
Ejemplo 52

10



Etapas A:

15



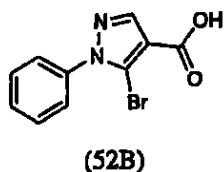
A una solución de éster etílico de ácido 5-amino-1-
 20 fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (0.25 g, 1.05 mmol) y bromuro
 de cobre (II) (0.281 g, 1.26 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a
 0°C se agregó terc-butilnitrilo (0.167 mL, 1.26 mmol) por
 goteo. La reacción se calentó a TA durante de 2 hr, después se
 agitó toda la noche a TA. La reacción se separó en capas con
 25 EtOAc (8mL) y se lavó con HCl ac. 1N (2X3mL), agua(1x3mL),
 salmuera(1x3mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se
 filtró, y evaporó para obtener (52A) como un sólido amarillo
 (0.304 g, 98%, 85% CLAR AP). t. ret. CLAR (min): 3.62, PM:
 295.13, LCMS[M+H]⁺ = 295.3.

30

141

Etapla B:

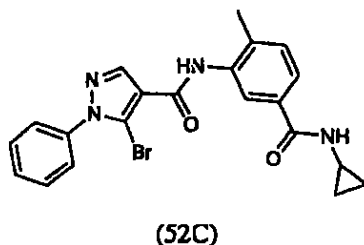
5



A una solución del compuesto (52A) (0.025 g, 0.085 mmol) en THF (1 mL) a 0°C se agregó NaOH ác. (1N, 0.25 mmol). La solución se calentó a TA toda la noche, luego se calentó a 50°C por 3-4 h. El THF se evaporó y la solución acuosa se acidificó a aproximadamente pH 3. Lo precipitado resultante se colectó por filtración y se dejó secar con aire, obteniendo (52B) como un sólido blancuzco (0.015 g, 64%) t. ret. CLAR (min): 2.54, CLEM [M+H]⁺ = 267.1, 269.1.

Etapla C :

20



A una solución de (52B) (0.109 g, 0.41 mmol) en DMF (2 mL) se agregó HATU (0.233 g, 0.613 mmol), DIPEA (0.276 mL, 1.52 mmol) y clorhidrato 3-amino-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (0.12 g, 0.530 mmol). La solución se agitó a 65°C por 4 h. Después se enfrió a TA, se agregó agua (8 mL) y lo precipitado resultante se colectó por filtración y se dejó secar con aire para obtener 52C como un sólido bronceado (0.112 g, 63%). t. ret. CLAR (min): 3.59, PM: 439.3,

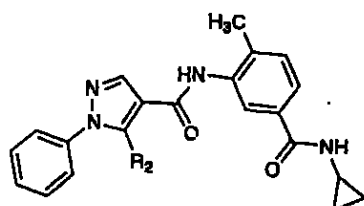
CLEM[M+H]⁺ = 439.1.

14✓

Etapas D :

A una solución de (52C) (0.020 g, 0.455 mmol) en EtOH
5 (1mL) se agregó un exceso de etilamina (70% peso en H₂O, 1mL).
La solución se colocó en un vial reactor de microondas de
Personal Chemistry Smith Synthetize, tapado con tapa de
presión, y se calentó en un Reactor automático de microondas
a 150°C por 2 hr. El solvente, se evaporó y el residuo se
10 purificó por CLAR Prep para obtener el Ejemplo 52 (0.0098 g,
53%) como un sólido blanquecino. CLAR ret.t. (min): 3.59,
PM:403.5, LCMS[M+H]⁺= 404.2.

Ejemplos 53-74



15

Los ejemplos 53-74, que tienen la fórmula
anterior en donde la variable R₂ tiene los valores
reportados y mostrados en la Tabla 4, fueron preparados
siguiendo el procedimiento descrito en la preparación del
20 Ejemplo 52. Los materiales de partida son comercialmente
disponibles o pueden ser preparados de conformidad con los
Esquemas de Reacción de este documento y/o aplicando
procedimientos conocidos en el campo.

25

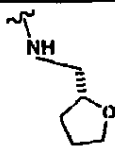
TABLA 4

Ejemplo No.	R ₂	Tiempo de CLAR (min.)	EM (M ⁺)
53		2.55	434.3
54		2.56	434.2
55		1.81	467.3

143

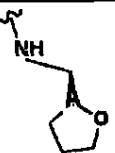
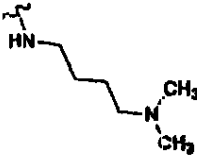
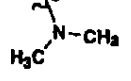
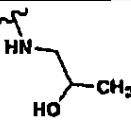
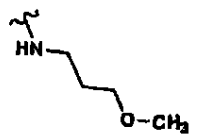
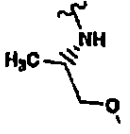
5

10

56		2.88	460.3
----	---	------	-------

15

20

57		2.88	460.3
58		2.26	475.3
59		2.97	404.1
60		2.78	434.1
61		3.40	430.3
62		3.08	448.30
63		2.92	448.3

30

11/4

5

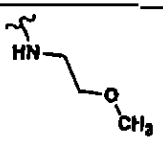
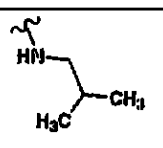
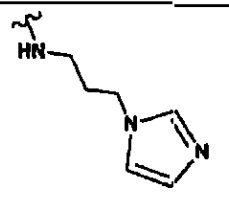
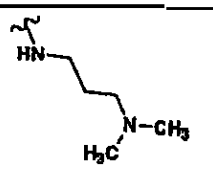
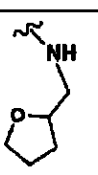
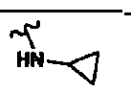
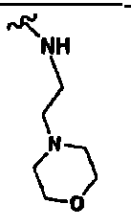
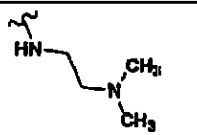
10

15

20

25

30

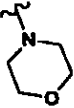
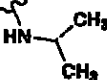
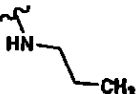
64		2.73	434.2
65		3.47	432.3
66		2.11	484.3
67		2.09	461.3
68		3.08	460.3
69		3.19	416.2
70		1.94	489.3
71		1.93	447.3

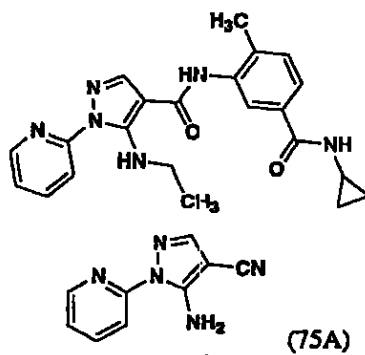
148

5

10

15

72		2.84	446.3
73		3.32	418.2
74		3.75	418.2

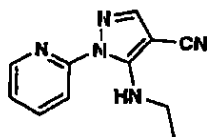
Ejemplo 7520 Etapas A:

A una solución de piridin-2-il-hidrazina (5.0 g, 45.9 mmol) en MeOH (30 mL) se agregó 2-etoximetileno-molono nitrilo (5.5 g, 50.5 mmol) en varias porciones a TA. La mezcla se calentó a reflujo por 3 hr, luego se enfrió a -20°C

146
y se almacenó toda la noche. Lo precipitado resultante se
colectó por filtración y se dejó secar al aire, obteniendo
(75A) como un sólido amarillo (7.16g, 84%). CLAR ret.t.(min):
2.24, PM: 185.2, LCMS [M+H]⁺ = 186.1.

5

Etapas B:

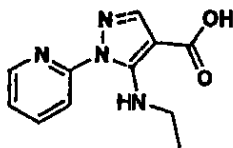


(75B)

10

A una solución del compuesto (75A) (2.0g, 10.7mmol)
en DMF (10mL) a 0°C se agregó NaOH (60%, 11.9 g, 11.9 mmol)
en porciones. La agitación continuó hasta que el
desprendimiento del gas cesó, en cuyo tiempo EtBr
15 (0.888mL, 11.9mmol) se agregó por goteo. La agitación continuó
por 1hr a 0°C, luego la reacción se calentó a TA y se enfrió
rápidamente con agua. Lo precipitado resultante se colectó
por filtración y se secó con aire para obtener (75B) como un
sólido amarillo (1.47 g, 64%). CLAR ret.t.(min): 2.97, PM:
20 213.2, LCMS [M+H]⁺ = 214.1.

Etapas C:



(75C)

25

Una solución de (75B) (1.47 g, 6.9 mmol), MeOH
(15mL), agua (10mL), y NaOH ac. (30N, 35mL) se calentó por
reflujo toda la noche. El MeOH se acidificó y el pH de la
30 solución resultante se ajustó entre 3-6. Lo precipitado

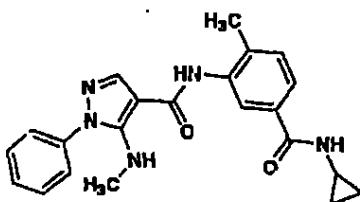
148

resultante se colectó por filtración y se secó al aire para obtener (75C) como un sólido amarillo pálido (1.19 g, 69%). CLAR ret.t. (min): 2.25, PM: 204.2, LCMS [M+H]⁺ = 205.2.

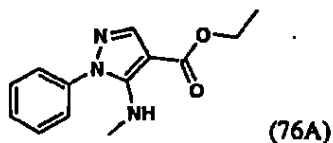
5 Etapla D:

A una solución de (75C) (0.05 g, 0.22 mmol) en DMF (0.5 mL) se agregó HATU (0.11 g, 0.29 mmol) y DIPEA (0.122 mL, 0.7 mmol). Después se agitó a TA por 45 min., se agregó clorhidrato de 3-amino-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (0.059 g, 0.26 mmol). La solución se calentó a 65°C y se dejó agitar toda la noche. La reacción se calentó a 85°C adicionales por 2 hr. Se agregó agua (2 mL) y el producto se extrajo con EtOAc, para obtener un residuo crudo que además se purificó por CLAR Prep para obtener (75) como un sólido amarillo pálido (0.023 g, 26%). CLAR ret.t. (min): 2.90, PM: 404.5, LCMS [M+H]⁺ = 405.1.

Ejemplo 76



Etapla A: 5(metilamino)-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

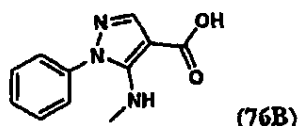


A una solución de 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (15 g, 65 mmol) en DMF (100 mL) a 0°C se agregó NaOH (60%, 2.85 g, 71.5 mmol) en varias porciones.

1.248

Después se agitó a 0°C por 1 hr, se agregó yodometano (4.45 mL, 71.5 mmol) por goteo. La solución se agitó adicionalmente por 2 hr a 0°C, luego gradualmente se se calentó a TA. La reacción se enfrió rápidamente con agua resultando en la formación de un precipitado blanco que se colectó por filtración y se dejó secar al aire. El compuesto 76A se obtuvo (11.8 g) y se utilizó sin más purificación. CLAR. ret. t. (min): 2.70, PM: 245.3, LCMS [M+H]⁺ = 246.3.

10 Etapa B: Ácido 5-(metilamino)-1-fenil-1H-piridazol-4-carboxílico



15 Una solución de (76A) (11.8 g, 48.2 mmol), EtOH (50 mL), agua (50 mL), y NaOH ac. (3N, 48 mL) se calentó por reflujo toda la noche. Después del enfriamiento a 0°C, la solución fue cuidadosamente acidificada con HCl 1N. Lo precipitado resultante se colectó por filtración y se secó al
20 aire para obtener un compuesto (76B) como un sólido blanco (10.4 g, 69%). CLAR ret. t. (min): 1.99, PM: 217.2, LCMS [M+H]⁺ = 218.3

Etapa D: Ejemplo 76

25 A cloruro de tionilo (40 mL) a TA se agregó (76B) (0.970 g, 4.47 mmol) en varias porciones. Después de la agitación a TA por 30 min, el cloruro de tionilo se evaporó por sequedad. El residuo se disolvió en DCE (8 mL) y se agregó clorhidrato de 3-amino-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (1.11
30 g, 4.91 mmol) seguido por DIPEA (2.33 mL, 13.4 mmol). La

12/19

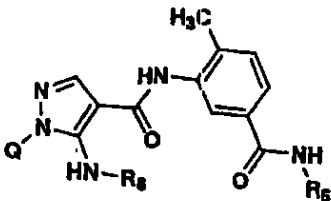
reacción se dejó agitar a TA por 2 días, luego se enfrió rápidamente por la adición de agua (2 mL) y NaOH acuoso (1 N, 2 mL), resultando en la formación de un precipitado. La solución se centrifugó y la capa ac. se removió vía pipeta.

5 Se agregó una alicuota adicional de agua (5 mL), la mezcla se agitó por varios minutos y de nuevo se centrifugó. Este sólido se mezcló en 10% EtOH/90% agua a TA por 2-3 hr, luego se colectó por filtración y se secó con aire para obtener el

10 Ejemplo 76 como un sólido blanco (0.753 g) t.ret. CLAR (min.): 2.68, PM: 389.5, CLEM[M+H]⁺=390.2.

Ejemplo 77-80

15



Los Ejemplos 77-80, tienen la fórmula anterior en donde Q, R₆ y R₅ tienen los valores reportados mostrados en la

20 Tabla 5, se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la preparación de Ejemplos 75 y 76. Los materiales de partida son comercialmente disponibles o pueden ser preparados de conformidad con los Esquemas de Reacciones de este documento, o procedimientos aplicados conocidos en el campo.

25

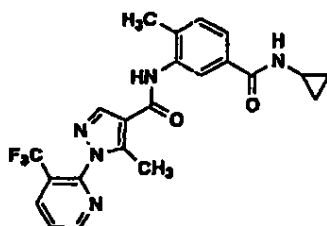
TABLA 5

30

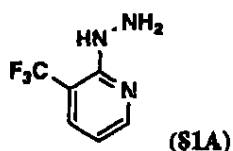
Ejemplo No.	Q	R ₆	R ₅	Tiempo CLAR (min.)	EM (M ⁺)
77		Et	Et	2.97	406.2
78		Et	Et	2.63	393.2
79		Et	Et	2.88	392.1
80		Et		3.18	418.1

Ejemplo 81

10

Etapa A:

15

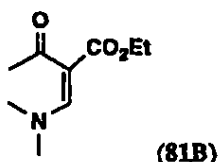


(S1A)

Se calentó lentamente una solución de 2-cloro-3-fluorometilpiridina (21 g, 116 mmol), monohidrato de hidrazina (70 mL), y EtOH (40 mL) a 90°C y se mantuvo a esta temperatura por 3 hr. Después se enfrió a TA, la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio para obtener una mezcla espesa. Este material fue disuelto en DCM (350 mL) y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM adicional (2 x 75 mL) y los extractos combinados orgánicos se lavaron con agua (4 x 100 mL) y salmuera (100 mL). Después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, los extractos se filtraron y se concentraron in vacuo para obtener 16.6 g (81%) de un sólido ligero gris. Este material se usó sin más purificación. CLAR Ret.tiempo:0.29 min. ¹HRMN:

(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.33 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, J= 7.5, 5.2 Hz, 1H), 6.26 (br s, 1H), 4.04 (s, 2H).

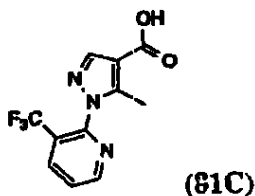
5 Etapla B:



Una mezcla de etilacetoacetato (100 mL), DMF-DMA (130 mL), y ácido p-toluensulfónico (350 mg), se agitó a 100°C por 4 hr, luego se obtuvo tostado a TA por 3 días. La destilación in vacuo proporcionó 107 g de un líquido amarillo. (bp= 110-120°C/6mmg Hg). Bp (Valor de literatura = 265°C/720 mmg Hg).

15

Etapla C:



20

Se calentó a reflujo una solución del compuesto 81A (16.6 g, 94 mmol) y compuesto 81B (19.1 g, 103 mmol) en EtOH (250 mL), por 5 hr luego se enfrió a TA. A esta mezcla se agregó NaOH (55mL) ac. 3N y la solución resultante se calentó a 85°C por un adicional de 3.5 hr. Después se enfrió a TA, el EtOH se removió en un evaporador rotatorio y la mezcla se diluyó con agua a un volumen total de ~350 mL. Esta mezcla se extrajo con una mezcla 9:1 de DCM/metanol (4x100mL) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (150mL) y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La

30

112 ✓

filtración y concentración in vacuo proporcionó ~24 g de un sólido color crudo. El sólido se disolvió en éter dietílico caliente (~350mL) y se concentró a un volumen de ~75mL. El éter dietílico restante se decantó lejos del sólido. Este proceso se repitió 2 veces más y el sólido resultante se secó in vacuo para obtener 20.5 g (81%) del compuesto 81C como un sólido blanquecino. CLAR Ret. Tiempo: 2.13 min. CLEM-[M+H]⁺ = 272.5. ¹HRMN: (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.89 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.5, 4.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

Etapas D: *Ejemplo 81*

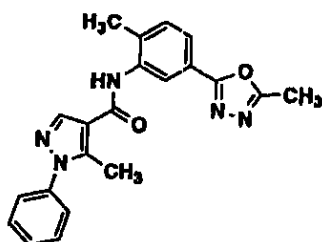
A una mezcla del compuesto 81C (10.0 g, 37 mmol) en DCM (70 mL) a TA, se agregó sucesivamente DMF (0.29 mL, 3.7 mmol) y cloruro de tionilo (3.5 mL, 48 mmol) y la solución resultante se agitó a TA por 3 hr. La concentración in vacuo proporcionó 10.7 g de un aceite claro amarillo. Este material se disolvió en DCM (32mL) y se agregó lentamente a una mezcla homogénea de clorhidrato de 3-amino-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (10.0 g, 44 mmol) y diisopropilamina (16 mL, 92 mmol) en DCM (70 mL) a 0°C. La mezcla resultante se dejó calentar a TA y agitación por 16 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (250 mL) y la solución se lavó sucesivamente con HCl (4 x 200 mL) ac 0.25 N, agua (150 mL), y salmuera (150 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró in vacuo para proporcionar un sólido amarillo pálido. El sólido se trituyó 3 veces con éter dietílico caliente (250 mL) y el sólido resultante se secó in vacuo para proporcionar 14 g de un sólido blanquecino. La recristalización de MeOH/agua caliente (1:1, 200 mL)

157

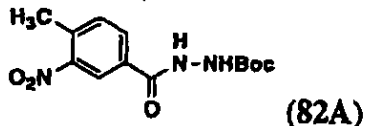
proporcionó 12.6 g (77%) del Ejemplo 81 en sólido blanquecino. CLAR Ret. Tiempo: 2.76 min. CLEM[M+H]⁺ = 476.4.

¹HRMN: (d₆-DMSO, 400MHz) δ 9.74 (s, 1H), 8.95 (dd, J = 4.6, 1.0 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.9, 16.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.72-0.63 (m, 2H), 0.60-0.56 (m, 2H).

Ejemplo 82



Etapas A:



A una solución TA de carbazato de terc-butilo (2.6 g, 20 mmol) y trietilamina (3.1 mL, 22 mmol) en DCE (100mL) se agregó una solución de cloruro 4-metil-3-nitrobenzoilo en DCE (25mL) durante 30 minutos. Después que la adición se completó, la mezcla turbia resultante se agitó a TA por 2 hr luego la mezcla se lavó sucesivamente con 10% ácido cítrico acuoso (2 x 75 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se diluyó con EtOAc

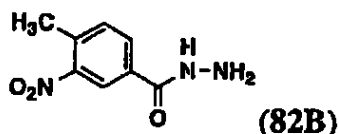
157

(100 mL), se filtró, y se concentró in vacuo a un volumen de aproximadamente 50 mL. La mezcla se diluyó con hexanos (50mL) y se decantó por unos pocos minutos, y el precipitado sólido resultante se colectó por filtración y se secó in vacuo para proporcionar 4.7 g (74%) del compuesto (82A) como un sólido blanco. CLAR tR = 2.54 min. ¹HRMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10.30 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).

10

Etapas B:

15



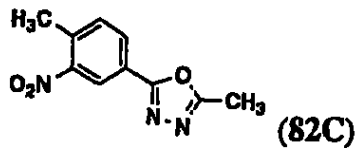
El compuesto 82A (4.4 g, 15mmol) como un sólido, se adicionó en porciones a ácido trifluoroacético(45 mL) a 0 °C y la mezcla fue agitada a esta temperatura por 30 min y a TA por 30 min adicionales. La mezcla luego se concentró in vacuo y el sólido resultante blanco fue dividido entre 2N carbonato de sodio acuoso (200 mL) y EtOAc (200 mL). Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con EtOAc adicional (5. x 100mL), y los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 mL, luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron in vacuo para proporcionar 2.96 g (99%) del compuesto (82B) como un sólido blanco. CLAR tR=1.05min. ¹HRMN 500 MHz, d₆-DMSO): δ 10.20 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 5.43

153

(brs, 2H), 2.56 (s, 3H). CLEM[M+H]⁺=196.3.

Etapas C:

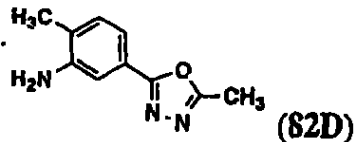
5



Una suspensión del compuesto 82B (2.9 g, 15 mmol) en ortoacetato de trietilo (50 mL), se calentó a 100°C dando una solución clara. Después del calentamiento a esta temperatura por 2 hr, la mezcla se calentó a 130°C por una hora adicional luego se enfrió a TA y se concentró heterogéneamente in vacuo. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (250 mL) y se lavó con agua (100 mL) y salmuera (75 mL) luego se secó sobre sulfato anhidro, se filtró, y se concentró in vacuo para proporcionar 3.2 g del compuesto 82C como un sólido ligero amarillo. CLAR tR = 2.45 min. ¹HRMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.57 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

20

Etapas D:



25

A una suspensión del compuesto 82C (0.37g) en EtOH (40mL) se agregó 5% Pd/C(35 mg) y la mezcla se dejó agitar bajo una atmosfera de hidrógeno a TA por 2 hr. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado claro resultante se concentró in vacuo y el residuo se trituró con metanol. La filtración y el secado del sólido colectado proporcionó 220

30

137

mg del compuesto 82D como un sólido blanquecino. CLAR tR = 1.19 min. ¹HRMN (500 MHz, d₆-DMSO): δ 7.23 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). CLEM [M+H]⁺ = 190.3.

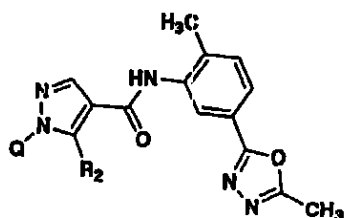
5

Etapas E: Ejemplo 82

Una mezcla de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (28 mg, 0.14 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (33 mg, 0.17 mmol) y 10 1-hidroxibenzotriazol (23 mg, 0.17 mmol) en DMF anhidro (0.4 mL), se hizo reaccionar a TA por 1.5 hr. A este tiempo, se agregó anilina (82D) como un sólido, seguido por DIPEA (36 μL, 0.20 mmol). La mezcla resultante se calentó luego a 60°C por 16 hr, luego la solución se diluyó con agua (0.4 mL) y se 15 dejó enfriar a TA. Los sólidos resultantes se colectaron por filtración a vacío y se secaron in vacuo para proporcionar 33 mg del compuesto de titulación como un sólido tostado. CLAR Ret. Tiempo: 2.78 min. CLEM MH⁺(m/z) 374.

20

Ejemplos 83-88



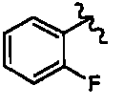
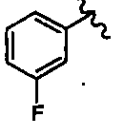
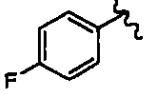
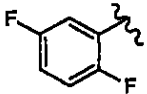
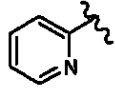
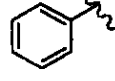
25

Los ejemplos 83-88, que tienen la fórmula anterior, en donde las variables Q y R₂ tienen los valores reportados como se muestra en la Tabla 6, fueron preparados siguiendo los procedimientos descritos en la preparación del Ejemplo 82. Los materiales iniciales son comercialmente 30 disponibles, pueden ser preparados de conformidad con los

~~157~~
157

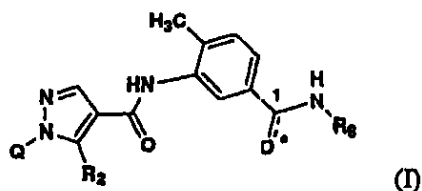
Esquemas de Reacción de este documento, o aplicando los procedimientos conocidos en el campo.

TABLA 6

Ejemplo No.	Q	R ₂	Tiempo de Ret. de CLAR (min)	Espectro de Masa M+H ⁺ (m/z)
83		CH ₃	2.75	392
84		CH ₃	2.85	392
85		CH ₃	2.82	392
86		CH ₃	2.80	410
87		CH ₃	2.54	375
88			2.86	389

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, caracterizado porque tiene la fórmula (I),



o sales, profármacos, solvatos, isómeros, y/o

158

hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables en donde:

Q es un anillo de fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo opcionalmente sustituido;

el enlace entre el átomo de oxígeno O* y el átomo de carbono

5 adyacente Cl ya sea (i) es un enlace doble para definir un grupo carbonilo [C(=O)], en donde R₆ es alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo; o (ii) es un enlace sencillo, en donde cuando es un enlace sencillo, dicho átomo de oxígeno O* es además enlazado al grupo R₆ y toma lugar junto con el átomo
10 de nitrógeno adyacente y R₆ define un anillo de oxadiazolilo opcionalmente sustituido; el enlace entre Cl y el átomo de nitrógeno adyacente es un doble enlace; y

R₂ se selecciona de alquilo C₁₋₆, amino, alquilamino, alquilamino sustituido, cicloamino, cicloamino sustituido,
15 y alquilo C₁₋₆ sustituido de uno a dos de amino, alquilamino, alquilamino sustituido, cicloamino, y/o cicloamino sustituido.

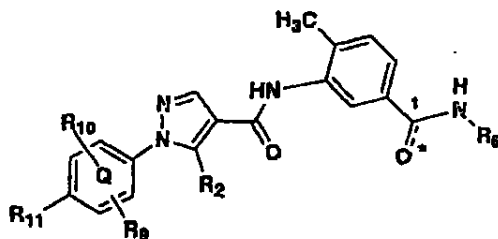
2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque

20 R₂ es seleccionado de alquilo C₁₋₆, NR₇R₈, y alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo NR₇R₈.

R₇ y R₈ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₆, en donde cada uno de estos grupos R₇ y R₈ son a su vez opcionalmente
25 sustituidos con uno a dos de OH, O(alquilo C₁₋₄), imidazolilo, piridilo, fenilo, tetrahidrofurilo, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄), y N-morfolinilo, o alternativamente, R₇ y R₈ son tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, para formar un anillo morfolinilo, piperidinilo, o
30 piperazinilo; y/o sales, profármacos, solvatos, isómeros, y/o

hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula,

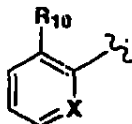


en donde Q es un anillo fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, y R₉, R₁₀, y R₁₁ son cada uno independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, O(alquilo C₁₋₄), halógeno, halo alquilo C₁₋₄, ciano, SO₂(alquilo C₁₋₄), y/o nitro;

R₂ se selecciona a partir de alquilo C₁₋₄, NR₇R₈, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo NR₇R₈;

R₇ y R₈ son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₆, en donde cada uno de dichos grupos R₇ y R₈ son a su vez opcionalmente sustituidos con uno a dos de OH, O(alquilo C₁₋₄), imidazolilo, piridilo, fenilo, tetrahydrofurilo, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄), y N-morfolinilo, o alternativamente, R₇ y R₈ son tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo morfolinilo, piperidinilo, o piperazinilo; y/o sales, profármacos, solvatos, isómeros, y/o hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

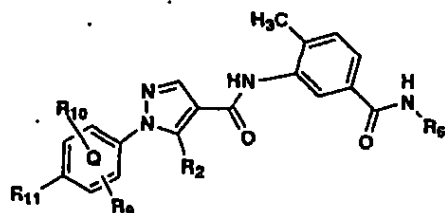
4. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo O es un grupo



158

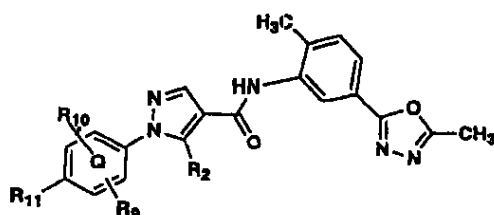
en donde R_{10} es halógeno o trifluorometilo, y X es CH o N; R_2 es NH_2 o CH_3 , y/o sales, profármacos, solvatos, isómeros, o hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

- 5 5. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula,



- 10 en donde R_6 es alquilo C_{1-4} o ciclopropilo; Q es un anillo fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y R_9 , R_{10} , y R_{11} son cada uno independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , O(alquilo C_{1-4}), halógeno, haloalquilo C_{1-4} , ciano, SO_2 (alquilo C_{1-4}), y/o nitro; y/o sales, profármacos, solvatos, isómeros, y/o hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

- 15 6. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula,



- 20 en donde Q es un anillo fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, y R_9 , R_{10} , y R_{11} son cada uno independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , O(alquilo C_{1-4}), halógeno, haloalquilo C_{1-4} , ciano, SO_2 (alquilo C_{1-4}), y/o nitro; y/o sales,

161

profármacos, solvatos, isómeros, y/o hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

7. Compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque R_2 es alquilo C_{1-4} o NR_7R_8 , en donde R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R_8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_3-6 , o un alquilo C_{1-4} sustituido con OH, metoxi, piridilo, tetrahidrofurilo, NH_2 , NH alquilo C_{1-4} , N (alquilo C_{1-4})₂, imidazolilo, y N-morfolinilo; o alternativamente, R_7 y R_8 se combinan para formar morfolinilo, piperidinilo, o piperazinilo.

8. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

9. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para elaborar un medicamento para tratar un trastorno inflamatorio.

10. Uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 9 en donde el trastorno inflamatorio es seleccionado a partir del grupo que consiste de asma, síndrome de angustia respiratoria de adulto, enfermedad crónica pulmonar obstructiva, enfermedad crónica pulmonar inflamatoria, diabetes, enfermedad del intestino inflamatorio, osteoporosis, psoriasis, rechazo de injerto contra hospederos, aterosclerosis, dolor y artritis que incluyen artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis traumática, artritis rubela, artritis gotosa y osteoartritis.

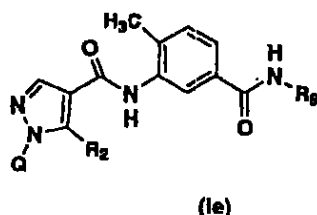
11. Uso de un compuesto de conformidad cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la preparación de un medicamento modulando la actividad de cinasa p38 en un

162

mamífero.

12. Proceso para elaborar compuestos caracterizados porque tienen la fórmula (Ie),

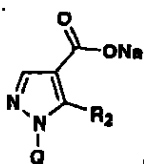
5



en donde R_6 es alquilo o ciclopropilo, Q es como se define en la reivindicación 1, y R_2 es alquilo o aminoalquilo, el cual comprende:

hacer reaccionar un compuesto acetoacetato, tal como etil 3-oxobutanoato con una metanamina, tal como dimetoxi-N-N-dimetilmetanamina, en la presencia de solvente e hidrazina apropiada que tiene la fórmula $QNHNH_2$, en donde Q es como se define de conformidad con la reivindicación 1, seguido por la adición de NaOH, para proporcionar un compuesto de sal de sodio que tiene la fórmula,

20

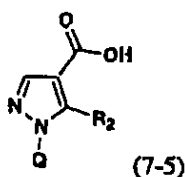


hacer reacc

sodio (7-4) con ácido

para proporcionar un ácido carboxílico que tiene la fórmula (7-5),

25

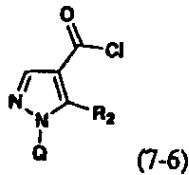


después convertir dicho ácido carboxílico a cloruro de ácido sobre la reacción con cloruro de tionilo

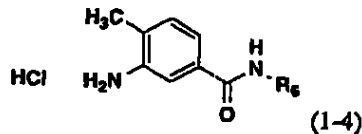
30

163

para proporcionar un compuesto (7-6),

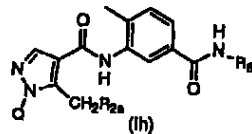


después hacer reaccionar el ácido clorhídrico con clorhidrato de benzamida que tienen la fórmula (1-4),



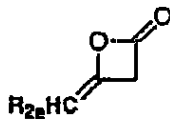
para proporcionar los compuestos que tienen la fórmula (Ie).

13. Proceso para elaborar compuestos caracterizados porque tienen la fórmula (Ih)

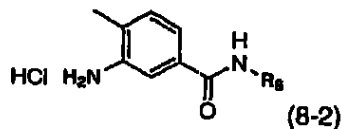


en donde Q es como se define de conformidad con la reivindicación 1, y R6 es alquilo o ciclopropilo, y R2a es hidrógeno, alquilo, cicloamino, o aminoalquilo que comprende

hacer reaccionar diceteno que tiene la fórmula,

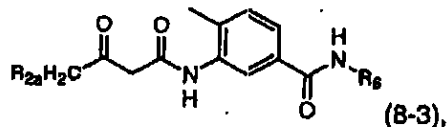


con el compuesto de clorhidrato de benzamida que tiene la fórmula (8-2),

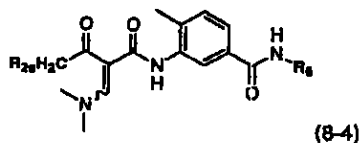


con DIPEA en solvente para proporcionar los compuestos que tienen la fórmula (8-3),

164



después agregar DMF-DMA y remover DCM para
5 proporcionar compuestos que tienen la fórmula (8-4),



el cual después de la reacción con hidrazina
10 (QNHNH2), tal como fenilhidrazina, en solvente tal como EtOH,
proporciona compuestos de fórmula (Ih).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que
15 tienen la fórmula (I), y sales, profármacos, solvatos,
isómeros, y/o hidratos de los mismos farmacéuticamente
aceptables, en los cuales Q es un anillo fenilo, piridilo,
piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo opcionalmente
substituido; R₂ es alquilo o un grupo amino como se define en
20 este documento y Z es oxadiazolilo opcionalmente substituido
o -C(=O)NR₆, en donde R₆ es alquilo o ciclopropilo inferior.
Los compuestos son sorprendentemente ventajosos en la
preparación de medicamentos para tratar condiciones
relacionadas con cinasa p38 y/o en la preparación de
25 medicamentos para uso en el tratamiento de trastornos o
condiciones inflamatorios en un paciente.

AUG 31 2004

From the INTERNATIONAL BUREAU

Docketed Item PCT

Due Date
Attorney WINSLOW NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

WINSLOW, Anastasia
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
United States of America

Date of mailing (day/month/year) (19 August 2004 (19.08.2004)	
Applicant's or agent's file reference (QA0289 PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2004/013604	International filing date (day/month/year) 03 May 2004 (03.05.2004)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 May 2003 (01.05.2003)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
01 May 2003 (01.05.2003)	60/467,029	US	16 July 2004 (16.07.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer B. Giffo-Schmitt (Fax 338-87-20)
Facsimile No. (41-22) 338.87.20	Telephone No. (41-22) 338 9241

PATENT COOPERATION TREATY

QA0289-WO-PCT
WINSLOW
166

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
ANASTASIA WINSLOW
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Med

Date of mailing (day/month/year)	15 OCT 2004
Applicant's or agent's file reference QA0289 PCT	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US04/13604	International filing date (day/month/year) 03 May 2004 (03.05.2004)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: +41 22 740 14 35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Janet L. Coppins Telephone No. (571) 272-1600
--	--

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

BMS PATENT LAW

OCT 19 2004

US-IDS-1/15/05

Docketed Item Claims Amended
Due Date 12/15/04
Attorney Dement - 3/1/05

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference QA0289 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US04/13604	International filing date (<i>day/month/year</i>) 03 May 2004 (03.05.2004)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 01 May 2003 (01.05.2003)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).



- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.



- b. none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. **168**

PCT/US04/13604

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1,2 and 4-13
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. **16A**

PCT/US04/13604

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C07D 231/18; A61K 31/4155

US CL : 548/374.1, 375.1; 514/406

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 548/374.1, 375.1; 514/406

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN Databases Online, FILE REG, FILE CAPLUS; EAST, WEST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Database CAPLUS on STN, AN:2003:356201, ATKINSON, R. N. et al. "Pyrazolecarboxamides and sulfonamides as sodium channel blockers," 01 November 2002 (01.11.2002), see abstract.	3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 October 2004 (01.10.2004)

Date of mailing of the international search report

15 OCT 2004

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Janet L Coppins **J. Roberts**

Telephone No. (571) 272-1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/13604

170

Continuation of Box II Reason 2:

In these claims, the numerous variables (e.g. R2, R6, R9, R10, R11, Q, etc), their voluminous complex meanings (e.g. "cycloamino"), their seemingly endless permutations and combinations make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be made on the first discernable invention in the claims, which is the first named compound of claim 3.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

171

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario QA0289 PCT	PARA ACCION ADICIONAL ver Notificación de la Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, en donde aplique el inciso 5 posterior
No. de solicitud internacional PCT/US04/13604	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 03 Mayo 2004 (03.05.2004) (Fecha de Prioridad) (La más cercana) (día/mes/año) 01 Mayo 2003 (01.05.2003)
Solicitante BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 4 hojas

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.

I. Bases del Reporte

a. Con respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se realizó en las bases de la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

☐ La búsqueda internacional se realizó en base de una traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácido descrita en la solicitud internacional, véase, Cuadro No. I

2. ☒ Se encontró que ciertas reivindicaciones no son localizables (ver el Cuadro II).

3. ☐ La unidad de la invención es deficiente (ver el Cuadro III).

4. Con respecto al título,

☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante,
☐ esta Autoridad ha establecido que el texto sea como sigue:

5. Con respecto al resumen,

☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante.
☐ Esta Autoridad ha establecido el texto, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro IV. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta autoridad.

6. Con respecto a los dibujos

a. La figura de los dibujos que se va a publicar con el resumen es la Figura No. _____.

☐ como lo sugirió el solicitante.
☐ porque al solicitante le faltó sugerir una figura.
☐ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional
PCT/US04/13604

A. CLASIFICACION DEL ASUNTO RELACIONADO
IPC 7 C07D 231/18; A61K 31/4155
US CL 548/374.1. 375.1; 514/406

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto la clasificación nacional como la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)

US 548/374.1, 375.1; 514/406

Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.

Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados).

Base de Datos STN Online, ARCHIVO REG, ARCHIVO CAPLUS; EAST, WEST

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
A	Database CAPLUS on STN, AN:2003:356201, ATKINSON, R.N. et al, "Pyrazolecarboxamida and sulfonamidas as sodium channel blockers," 01 Noviembre 2002 (01.11.2002), véase resumen	3

☐ Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C.

☐ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

* Categoría especial de los documentos citados:

"A" Documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular

"E" Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

"I," Documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique)

"O" Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P" Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada

"†" Documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención

"X" Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

"Y" Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combine con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica

"&" Documento miembro de la familia de patentes

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional

01 Octubre 2004 (01.10.2004)

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

15 OCT 2004

Nombre y dirección de envío ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Comisionado para patentes

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Fax No. (703) 305-3230

Funcionario autorizado

Janet L. Coppins

Teléfono No. (571) 272-1600

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional

PCT/US 04/13604

Recuadro I. Observaciones donde ciertas reivindicaciones no fueron localizables (Continuación del punto 1 de la primera hoja).

Este reporte de búsqueda internacional no se ha establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

- ☐ Reivindicaciones Nos:
Debido a que se relacionan con el tema que no requiere que sea buscado por esta Autoridad, específicamente:
- ☒ Reivindicaciones Nos.: 1, 2 y 4-13
Debido a que se relacionan con las partes de la solicitud internacional que no cumple con los requerimientos prescritos a un grado tal que no se puede llevar a cabo la búsqueda internacional significativa, específicamente:

Véase hoja de continuación
- ☐ Reivindicaciones Nos.:
Debido que son reivindicaciones dependientes y no asignan con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Recuadro II. Observaciones donde la unidad de la invención es deficiente (Continuación del punto 2 de la primera hoja).

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

- ☐ Puesto que todas las tasas de búsqueda, adicionales requeridas se pagaron oportunamente por el solicitante, este reporte de búsqueda cubre todas las reivindicaciones buscables.
- ☐ Puesto que todas las reivindicaciones buscables podrían ser buscadas sin esfuerzo que justifique una tasa adicional, esta Autoridad no solicitó el pago de cualquier tasa adicional.
- ☐ Puesto que únicamente algunas tasas de búsqueda, adicionales, requeridas se pagaron oportunamente por el solicitante, este reporte de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron las tasas, específicamente las reivindicaciones Nos.:
- ☐ Ninguna de las tasa de búsqueda, adicionales, requeridas se pagaron oportunamente por el solicitante. En consecuencia, este reporte de búsqueda internacional se restringe a la invención mencionada primero en las reivindicaciones, se cubre por las reivindicaciones Nos.:

Comentario de protesta

- ☐ Las tasas de búsqueda, adicionales se acompañan por la protesta del solicitante.
- ☐ Ninguna protesta acompaña al pago de las tasas de búsqueda, adicionales.

Continuación del Cuadro II Razón 2:

En estas reivindicaciones, las numerosas variables (por ejemplo, R2, R6, R9, R10, R11, Q, etc.), sus significados de complejos voluminosos (por ejemplo, "cicloamino), sus permutaciones parecen interminables y sus combinaciones, las hacen virtualmente imposibles para determinar el ámbito completo y el significado completo de la materia sujeto reivindicada. Como se presenta, la materia objeto reivindicada no puede ser considerada por ser una descripción clara y concisa para la cual se busca la protección y como tal, las reivindicaciones listadas no cumplen con los requerimientos del Artículo 6 del PCT. De este modo, es imposible llevar a cabo una búsqueda significativa en la misma. Como se hará en la primera invención discernible en las reivindicaciones, en las cuales está el primer compuesto nombrado de la reivindicación 3.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
ANASTASIA WINSLOW
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Applicant's or agent's file reference QA0289 PCT		Date of mailing (day/month/year) 15 OCT 2004
International application No. PCT/US04/13604		International filing date (day/month/year) 03 May 2004 (03.05.2004)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(7): C07D 231/18; A61K 31/4155 and US Cl.: 548/374.1, 375.1; 514/406		Priority date (day/month/year) 01 May 2003 (01.05.2003)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Janet L Coppins <i>J. Roberto for</i> Telephone No. (571) 272-1600
--	---

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (January 2004)

177

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US04/13604

17b

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

☐ in written format

☐ in computer readable form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in international application as filed.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US04/13604

172

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 1,2 and 4-13

because:

☐ the said international application, or the said claim Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1,2 and 4-13 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

In these claims, the numerous variables (e.g. R2, R6, R9, R10, R11, Q, etc), their voluminous complex meanings (e.g. "cycloamino"), their seemingly endless permutations and combinations make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be made on the first discernable invention in the claims, which is the first named compound of claim 3.

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

the computer readable form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/13604

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)

Claims 3 YES
Claims NONE NO

Inventive step (IS)

Claims 3 YES
Claims NONE NO

Industrial applicability (IA)

Claims 3 YES
Claims NONE NO

2. Citations and explanations:

Claim 3 meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the instant claimed 1-aryl-pyrazole-carboxamides as kinase inhibitors. The closest relevant art, the Atkinson reference, teaches similar aryl-pyrazole-carboxamides as sodium channel blockers, but does not disclose the same compounds as instant claimed, or their for treating an inflammatory disorder.

Claim 3 meets the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus has industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in the pharmaceutical industry as p38 kinase inhibitors, for example, for treating an inflammatory disorder.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

ANASTASIA WINSLOW
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

PCT

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(Regla 43bis.1 del PCT)

Referencia de archivo del solicitante o mandatario QA0289 PCT		Fecha de envío 15 OCT 2004 (día/mes/año)
No. de solicitud internacional: PCT/US04/13604		FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL (día/mes/año) 03 Mayo 2004 (03.05.2004)
Fecha de prioridad (día/mes/año) 01 Mayo 2003 (01.05.2003)		CONTESTACION DEBIDA dentro de 2 meses/días de la anterior fecha de envío
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o Clasificación nacional e IPC IPC(7): C07D 231/18; A61K 31/4155 y US CL: 548/374.1, 375.1; 514/406		
Solicitante BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		
1. Esta opinión contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Cuadro No. I Base de la opinión ☐ Cuadro No. II Prioridad ☒ Cuadro No. III Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, paso de la invención, o aplicabilidad industrial ☐ Cuadro No. IV Carencia de unidad de la invención ☒ Cuadro No. V Establecimiento razonado bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, paso de la invención o aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que soportan tal establecimiento o fundamento. ☐ Cuadro No. VI Ciertos documentos citados ☐ Cuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional. 2. CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1bis(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales. Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde. Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220. 3. Para más detalles, ver las notas del formulario PCT/ISA/220.		
Nombre y dirección de envío de la IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Comisionado para patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Fax No. (703) 305-3230		Oficial autorizado/Examinador Janet L. Coppins Teléfono No. (571) 272-1600

Forma PCT/IPEA/408 (Hoja de cubierta) (Enero 2004)

I. Bases de esta opinión

1. Por lo que respecta al idioma esta opinión se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

☐ Esta opinión se ha establecido sobre la base de una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (según las Reglas 12.3 y 23.1 b)).

2. En lo que se refiere a las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos divulgadas en la solicitud internacional y necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de:

a. Tipo de material

- ☐ una lista de secuencias
☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias

b. Formato del material

- ☐ por escrito
☐ en soporte legible por ordenador

c. Fecha de presentación/entrega

- ☐ contenido en la solicitud internacional tal y como se presentó
☐ presentado junto con la solicitud internacional en formato legible por ordenador
☐ presentado posteriormente a esta Administración a los fines de la búsqueda

3. ☐ Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias y/o tabla relacionada con ella, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.

4. Comentarios adicionales:

III. Sin establecimiento de opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y la aplicabilidad industrial

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser nueva, por involucrar una etapa inventiva (por no ser obvia) o por ser aplicable industrialmente con respecto de:

- ☐ la aplicación internacional completa
☒ reivindicaciones Nos. 1, 2 y 4-13

por que:

- ☐ dicha solicitud internacional o dichas reivindicaciones Nos. se refieren al siguiente tema el cual no requiere un examen preliminar internacional (especificar):

- ☒ La descripción, reivindicaciones o dibujos (se indican elementos particulares) o dichas reivindicaciones Nos. son tan claras que no se puede formar una opinión significativa (especificar):

- ☐ Las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. no tienen el apoyo adecuado por la descripción que no se puede formar una opinión significativa.

- ☐ No se ha establecido el reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 22-30 con respecto a la aplicabilidad industrial

- ☐ el listado de secuencia de aminoácido y/o nucleótido no cumple con el estándar proporcionado por el Anexo C de la Instrucción Administrativa en que:

la forma escrita ☐ no se ha proporcionado
☐ no cumplen con el estándar

La forma legible ☐ no se ha proporcionado
☐ no cumple con el estándar

- ☐ las tablas relacionadas al listado de secuencia de aminoácido y/o nucleótido, si en la forma únicamente legible por computadora, no cumple con los requerimientos de la técnica proporcionados por el anexo C-bis de las instrucciones administrativas.

- ☐ Véase Cuadro Suplementario para detalles adicionales.

Cuadro V. Declaración razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan la declaración

1. Declaración

Novedad (N)	SÍ	Reivindicaciones	3
	NO	Reivindicaciones	NINGUNA
Actividad inventiva (AI)	SÍ	Reivindicaciones	3
	NO	Reivindicaciones	NINGUNA
Aplicación industrial (AI)	SÍ	Reivindicaciones	3
	NO	Reivindicaciones	NINGUNA

2. Citas y explicaciones

La reivindicación 3 sugieren el criterio expuesto en el Artículo 33(2)-(3) del PCT, debido a que la técnica anterior no muestra o sugiere claramente las 1-aril-pirazol-carboxamidas presentes reivindicadas como inhibidores de cinasas. La técnica anterior más cercana, la referencia de Atkinson, muestra aril-pirazol-carboxamidas similares como bloqueadores de canales de sodio, pero no describen los mismos compuestos como se reivindican actualmente, o para tratar un trastorno inflamatorio.

La reivindicación 3 sugiere el criterio expuesto en el Artículo 33(4) del PCT, y de este modo, tiene aplicabilidad industrial, debido a que la materia objeto reivindicada puede ser elaborada o usada en la industria farmacéutica como inhibidores de cinasa p38, para tratar un trastorno inflamatorio.

Docket No. QA0289 PCT

New Int'l. Application No. based on USSN 60/467,029 Filed: May 1, 2003

Documents enclosed: Application, General Power of Attorney, Copy of Certification, PCT Easy Request, Diskette with Request and Abstract

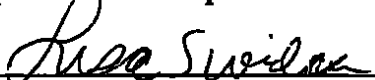
Express mail mailing label number EV305488521US

Date of Deposit May 3, 2004

I hereby certify that these papers or fee are being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and is addressed to Box PCT, Assistant Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Lisa Swidra

(Typed or printed name of person mailing paper or fee)


(Signature of person mailing paper or fee)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	QA0289 PCT
I	Title of invention	ARYL-SUBSTITUTED PYRAZOLE-AMIDE COMPOUNDS USEFUL AS KINASE INHIBITORS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name:	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Address:	Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	609-252-6996
II-9	Facsimile No.	609-252-4526
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	DYCKMAN, Alaric
III-1-5	Address:	7 Dorothea Terrace Lawrenceville, New Jersey 08648 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	DAS, Jagabandhu
III-2-5	Address:	38 Martin Lane Mercerville, New Jersey 08619 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	LEFTHERIS, Katerina
III-3-5	Address:	92 Richmond Drive Skillman, New Jersey 08558 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	LIU, Chunjian
III-4-5	Address:	52 Stanford Road East Pennington, New Jersey 08534 United States of America
III-4-6	State of nationality	CN
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	ZHAO, Rulin
III-5-5	Address:	42 Manley Road Pennington, New Jersey 08543 United States of America
III-5-6	State of nationality	CN
III-5-7	State of residence	US

186

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-6	Applicant and/or Inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	CHEN, Bang-Chi
III-6-5	Address:	28 Marion Drive Plainsboro, New Jersey 08538 United States of America
III-6-6	State of nationality	CA
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or Inventor	
III-7-1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	WROBLESKI, Stephen, T.
III-7-5	Address:	1507 South Branch Drive Whitehouse Station, New Jersey 08889 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	WINSLOW, Anastasia
IV-1-2	Address:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	609-252-6996
IV-1-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-1-6	Agent's registration No.	40,875
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	GOLIAN, Paul, D. (42,591); BABAJKO, Suzanne; BAXAM, Deanna (45,266); BELFIELD, Jing (45,914); BOGIE, Terence (44,544); BUCHHOLZ, Briana (39,123); D'AMICO, Stephen (46,652); DAVIS, Stephen (26,693); DUNCAN, Laurelee (44,096); DUNCAN, Sammy (46,675);

12X

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

		GIBBONS, Maureen (44,121); KILCOYNE, John (33,100); KLEIN, Christopher (34,363); KORSEN, Elliott (32,705); LAMERDIN, John (44,858); LANGE, Keith (44,201); PEIST, Kenneth (45,006); PROVOOST, Jonathan (44,292); RODNEY, Burton (22,076); SHER, Audrey (39,024); VANATTEN, Mary, K. (39.408); ALGIERI, Aldo (31,697); DUBOFF, Samuel (25,969); EPPERSON, James (52,867); MAKUJINA, Shah (41,174); RYAN, Richard (30,491); VOLLES, Warren, K. (33,810); GREENBLATT, Gary, D (47,609); MINGO, Pamela, A. (48.256); PARLET, Nickki, L. (44,996)
IV-3	Additional agent(s)	agent
IV-3-1	Name (LAST, First)	O'BRIEN, Maureen
IV-3-2	Address:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
IV-3-3	Telephone No.	609-252-5286
IV-3-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-3-5	e-mail	
IV-3-6	Agent's registration No.	42,043
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	01 May 2003 (01.05.2003)
VI-1-2	Number	60/467,029
VI-1-3	Country	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

188

VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	82	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	95	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-10	Original general power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other:		
IX-18	other:		
IX-18	other:	Certification	
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

189

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	 WINSLOW, Anastasia
X-1-1	Name (LAST, First)	
X-1-2	Name of signatory	
X-1-3	Capacity	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/US
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the International application)

190

0	For receiving Office use only		
0-1	International Application No.		
0-2	Date stamp of the receiving Office		
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)	
0-9	Applicant's or agent's file reference	QA0289 PCT	
2	Applicant	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	⇒	300
12-2-1	Search fee S	⇒	1000
12-2-2	International search to be carried out by	US	
12-3	International filing fee (first 30 sheets) I1	1134	
12-4	Remaining sheets	65	
12-5	Additional amount (X) I2	12	
12-6	Total additional amount I2	780	
12-7	I1 + I2 = I	1914	
12-12	EASY Filing reduction R	-81	
12-13	Total International filing fee (I-R) I	⇒	1833
12-14	Fee for priority document		
	Number of priority documents requested	1	
12-15	Fee per document (X) P	20	
12-16	Total priority document fee: P	⇒	20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒	3153
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account	
12-20	Deposit account instructions		
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)	
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓	
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓	
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓	
12-21	Deposit account No.	19-3880	
12-22	Date	03 May 2004 (03.05.2004)	
12-23	Name and signature	WINSLOW, Anastasia 	

200
191

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

REMARKS

13-1-1	Applicant Remarks	Insert Chemical Structure in Abstract
--------	-------------------	---------------------------------------

192

PCT PETITORIO

Original (para ADMISION)

0	Para uso de la oficina receptora solamente	
0-1	Solicitud internacional No.	
0-2	Fecha internacional de registro	
0-3	Nombre de la oficina receptora y solicitud internacional ante el PCT	
0-4	Petición ante el PCT forma-PCT/RO/101	
0-4-1	Preparada usando	PCT-SAFE [modelo EASY] Versión 3.50 (Estructura 0002.162)
0-5	Petición El abajo firmante requiere que la presente solicitud Internacional sea procesada de acuerdo al Tratado Internacional en Materia de Patentes	
0-6	Oficina receptora (especificada por el solicitante)	Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos (USPTO) (RO/US)
0-7	Clave de referencia del archivo del agente o solicitante	QA0289 PCT
I	Título de la invención	COMPUESTOS DE PIRAZOL-AMIDA ARIL-SUSTITUIDOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE CINASA
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es:	Solicitante solamente
II-2	Solicitante para	Todos los estados designados excepto US
II-4	Nombre	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Dirección	Route 206 y Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América
II-6	Estado de nacionalidad	US
II-7	Estado de residencia	US
II-8	No. Tel.	609-252-6996
II-9	No. Facsímil	609-252-4526
III-1	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-1-2	Solicitante para:	US solamente
III-1-4	Nombre (ULTIMO, Primero)	DYCKMAN, Alaric
III-1-5	Dirección:	7 Dorothea Terrace Lawrenceville, New Jersey 08648 Estados Unidos de América
III-1-6	Estado de nacionalidad	US
III-1-7	Estado de residencia	US

193

PCT PETITORIO

Original (para ADMISION)

III-2	Solicitante y/o Inventor	Solicitante e Inventor US Solamente DAS, Jagabandhu 38 Martin Lane Mercerville, New Jersey 08619 Estados Unidos de América US US
III-2-1	Esta persona es:	
III-2-2	Solicitante para	
III-2-4	Nombre (ULTIMO, Primero)	
III-2-5	Dirección:	
III-2-6	Estado de nacionalidad	
III-2-7	Estado de residencia	
III-3	Solicitante y/o Inventor	Solicitante e Inventor US Solamente LEFOTHERIS, Katerina 92 Richmond Drive Skillman, New Jersey 08558 Estados Unidos de América US US
III-3-1	Esta persona es:	
III-3-2	Solicitante para	
III-3-4	Nombre (ULTIMO, Primero)	
III-3-5	Dirección:	
III-3-6	Estado de nacionalidad	
III-3-7	Estado de residencia	
III-4	Solicitante y/o Inventor	Solicitante e Inventor US Solamente LIU, Chunjian 52 Standford Road East Pennington, New Jersey 08534 Estados Unidos de América CN US
III-4-1	Esta persona es:	
III-4-2	Solicitante para	
III-4-4	Nombre (ULTIMO, Primero)	
III-4-5	Dirección:	
III-4-6	Estado de nacionalidad	
III-4-7	Estado de residencia	
III-5	Solicitante y/o Inventor	Solicitante e Inventor US Solamente ZHAO, Rulin 42 Manley Road Pennington, New Jersey 08543 Estados Unidos de América CN US
III-5-1	Esta persona es:	
III-5-2	Solicitante para	
III-5-4	Nombre (ULTIMO, Primero)	
III-5-5	Dirección:	
III-5-6	Estado de nacionalidad	
III-5-7	Estado de residencia	

144

PCT PETITORIO

Original (para ADMISION)

III-6	Solicitante y/o inventor	
III-6-1	Esta persona es:	Solicitante e Inventor
III-6-2	Solicitante para	US Solamente
III-6-4	Nombre (ULTIMO, Primero)	CHEN, Bang-Chi
III-6-5	Dirección:	28 Marion Drive Plainsboro, New Jersey 08538 Estados Unidos de América
III-6-6	Estado de nacionalidad	CA
III-6-7	Estado de residencia	US
III-7	Solicitante y/o inventor	
III-7-1	Esta persona es:	Solicitante e Inventor
III-7-2	Solicitante para	US Solamente
III-7-4	Nombre (ULTIMO, Primero)	WROBLESKI, Stephen, T.
III-7-5	Dirección:	1507 South Branch Drive Whitehouse Station, New Jersey 08889 Estados Unidos de América
III-7-6	Estado de nacionalidad	US
III-7-7	Estado de residencia	US
IV-1	Agente o representante común o dirección para correspondencia La persona identificada posteriormente es por es/ha sido apuntado para actuar en beneficio del(los) solicitante(s) ante las Autoridades internacionales competentes como:	Agente
IV-1-1	Nombre:	WINSLOW, Anastasia
IV-1-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-400 Estados Unidos de América
IV-1-3	Teléfono No:	609-252-6996
IV-1-4	Facsimil No.:	609-252-4526
IV-1-6	No. de registro de agente	40,875
IV-2	Agentes adicionales	Agentes adicionales con la misma dirección como el primer agente nombrado
IV-2-1	Nombre(s)	GOLIAN, Paul, D. (42,591); BABAJKO, Suzanne; BAXAM, Deanna (45,266); BELFIELD, Jing (45,914); BOGIE, Terence (44,544); BÜCHHOLZ, Briana (39,123); D'AMICO, Stephen (46,652); DAVIS, Stephen (26,693); DUNCAN, Laurelee (44,096); DUNCAN, Sammy (46,675);

195

PCT PETITORIO

Original (para ADMISION)

		GIBBONS, Maureen (44,121); KILCOYNE, John (33,100); KLEIN, Christopher (34,363); KORSEN, Elliott (32,705); LAMERDIN, John (44,858); LANGE, Keith (44,201); PEIST, Kenneth (45,006); PROVOOST, Jonathan (44,292); RODNEY, Burton (22,076); SHER, Audrey (39,024); VANATTEN, Mary, K. (39,408); ALGIERI, Aldo (31,697); DÜBOFF, Samuel (25,969); EPPERSON, James (52,867); MAKUJINA, Shah (41,174); RYAN, Richard (30,491); VOLLES, Warren, K. (33,810); GREENBLATT, Gary D (47,609); Mingo, Pamela, A. (48,256); PARLETT, Nickki, L. (44,966)
IV-3	Agentes adicionales	agente
IV-3-1	Nombre (Último, Primero)	O'BRIEN, Maureen
IV-3-1	Dirección	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América
IV-3-3	Teléfono No.	609-252-5286
IV-3-4	No. Fax	609-252-4526
IV-3-5	e-mail	
IV-3-6	No. de registro de agente	42,043
V	DESIGNACIONES	
V-1	La presentación de esta petición constituye bajo la Regla 4.8(a), la designación de todos los Estados Contratantes encontrados por el PCT en la fecha de presentación internacional, para otorgar cada tipo de protección disponible y, donde es aplicable, para otorgar patente regionales tanto como nacional	
VI-1	Prioridad reivindicada de la primera solicitud nacional	
VI-1-1	Fecha de presentación	01 Mayo 2003 (01.05.2003)
VI-1-2	Número	60/467,029
VI-1-3	País	US

196

PCT PETITORIO

Original (para ADMISION)

VI-2	Petición de documentos de prioridad La oficina receptora requiere para preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la primera solicitud identificada como los puntos	VI-1	
VII-1	Selección de la Autoridad de Búsqueda Internacional	Oficina de Patente y Marcas de Estados Unidos (USPTO) (ISA/US)	
VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración para la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración de derecho al solicitante, como para la fecha de presentación internacional, para aplicar y ser otorgada una patente	-	
VIII-3	Declaración de derecho al solicitante, como para fecha de presentación internacional, para reivindicar la prioridad de la primera solicitud	-	
VIII-4	Declaración del inventor (únicamente para el propósito de la designación de los Estados Unidos de América	-	
VIII-5	Declaración como descripciones no perjudiciales o excepciones para carencia de novedad	-	
IX	Lista de verificación	Número de hojas	Archivos electrónicos relacionados
IX-1	Solicitud	6	-
IX-2	Descripción	82	-
IX-3	Reivindicaciones	6	-
IX-4	Resumen	1	√
IX-5	Dibujos	0	-
IX-7	TOTAL	95	
	Artículos anexos	Papel o documento(s) unidos	Campos electrónicos unidos
IX-8	Hoja de cálculo de honorarios	√	-
IX-10	Original del poder general de abogado	√	
IX-17	Disco de PCT-EASY disquete	-	√
IX-18	Otro:		
IX-18	Otro:		
IX-18	Otro:	Certificación	
IX-19	Figura de dibujos los cuales serán acompañantes del resumen		
IX-20	Idioma de registro de la solicitud internacional	Inglés	

197

PCT PETITORIO

Original (para ADMISION)

X-1	Firma del solicitante, agente o representante común	(rúbrica)
X-1-1	Nombre:	WINSLOW, Anastasia
X-1-2	Nombre del firmante:	
X-1-3	Puesto	

PARA LA OFICINA RECEPTORA SOLAMENTE

10-1	Fecha de la recepción del contenido de la aplicación Internacional	
10-2	Dibujos	
10-2-1	Recibidos	
10-2-2	No recibidos	
10-3	Fecha corregida de la recepción actual debido a recepción última pero a tiempo de papeles o dibujos que completan el contenido de la aplicación Internacional	
10-4	Fecha de la recepción a tiempo de las correcciones requeridas bajo el Artículo 11(2) del PCT	
10-5	Autoridad de Búsqueda Internacional	ISA/US
10-6	Transmisión de la copia de búsqueda retrasada hasta que los honorarios estén pagados	

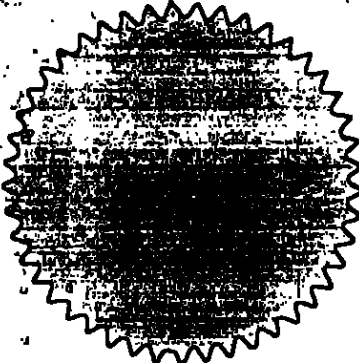
PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL SOLAMENTE

11-1	Fecha de la recepción de la copia del documento por la Oficina Internacional	
------	--	--

197

198

STATE OF NEW JERSEY } ss.
County of Mercer



I, CATHERINE DICOSTANZO, Clerk of the County of Mercer,

Do Hereby Certify that *Wiene C. Barth*
Esq., whose name is subscribed to the acknowledgment, proof or affidavit of
the annexed instrument, and thereon written, is and was at the time of
taking the same, a Notary Public in and for said State,
dwelling in said County, commissioned and sworn and duly authorized by
the laws thereof to take the proofs and acknowledgments of deeds or other
instruments of writing, and affidavits to be recorded in said State, and that I
am well acquainted with the handwriting of said official, and verily believe
that the signature is genuine.
Further Certify that impression of Seal of Notaries Public not required by
law be filed in my office.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of
said County and Courts, at Trenton this *1st* day of
April A.D. nineteen hundred and *thirty nine*

Catherine DiCostanzo Mercer County Clerk.



199

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA**VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS****CERTIFICA**

Que el Señor (a), **CATHERINE Dicostanzo Clerck** del condado de Mercer estado de New Jersey, autenticó la firma de la notario(a) publico(a) sr (a). **DIANE C. BARTRAN** del estado de New Jersey, Estados Unidos de América y quien ejercia las funciones antes expresadas, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales;

Que la notario(a) antes citada autenticó la firma del señor **STEPHEN B. DAVIS** quien actua en calidad de Asesor de Patentes de la Compañia **BRISTOL-MEYERS SQUIBB COMPANY** sociedad que existe y esta legalmente organizada bajo las leyes del estado de Delaware U.S.A



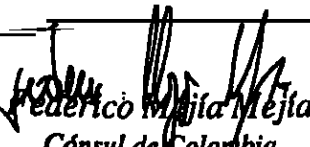
Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el notario público y el County Clerck del estado de New Jersey, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide la presente certificación en cumplimiento de los artículos 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio y a solicitud del interesado el 20 de Abril de 1999.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO ADJUNTO.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES.

VALOR CINCUENTA Y SIETE DOLARES US\$57.00 RECIBO No. 200283


Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia





200

NO SE AGUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

99 APR 29 AM 9:43

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

044498

CUYA FIRMA PRECEDERÁ
DOCUMENTO DESEMPLEO
LAS FUNCIONES INDICADAS

BOGOTÁ D.C. 30 AGO 2005
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

BOGOTÁ D.C. 30 AGO 2005
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS



Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

201

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliado(s) en

domiciled in
Princeton, New Jersey, USA

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, notario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) facuto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el recibo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistirse, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 18-86 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in Princeton, New Jersey, USA

en

this 14th

Firma

Nombre

Cargo

Signature

Name

Title

day of April 1999

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Stephen B. Davis
Stephen B. Davis
Associate Counsel Patents



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Yo, _____ de _____ de _____
personalmente comparció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el
anterior documento, debidamente juramentado declaró
y dijo que él es

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha compañía para conferir este
poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder,
en nombre y representación de la expresada compañía,
es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro del
de la sociedad.

Subscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de _____
en fecha _____

y que quien confiere el presente poder es su
representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Yo, _____ de _____ de _____, comparció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 14th day of April of 1998

personally appeared before me

Stephen B. Davis

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the

Associate Counsel Patents

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Which is legally constituted for a term not yet expired,
that deponent is authorized by said Company to confer
this Power of Attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is included
within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen
the documents that prove the existence of the
company.

State of Delaware

under date of November 13, 1989

and that he (she) who grants the present power of
attorney is its Representative.

Diane C. Bartram

Diane C. Bartram Public Notary (Seal)
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 9, 2000



**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this 14th day of April of 1999
personally appeared before me

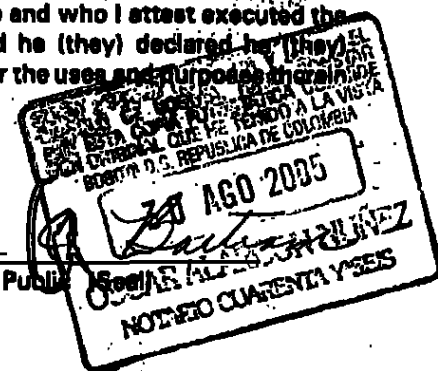
Stephen B. Davis

who is(are) known to me and who I attest executed the
foregoing document and he (they) declared he (they) to
grant(s) the document for the uses and purposes therein
expressed.

Diane C. Bartram

Notary Public

Diane C. Bartram
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 9, 2000



LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED.

LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO ES
REQUERIDA.

203

TRADUCCION OFICIAL No. 260/99 de las Legalizaciones que se encuentran a continuación de un Poder otorgado por BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, una sociedad domiciliada en Princenton, New Jersey, Estados Unidos de América al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, de Santafé de Bogotá, D.C., Colombia, del inglés al español, las cuales para su identificación se sellan con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente.-

ANEXOS: El Poder arriba mencionado, Certificaciones Notariales, Certificación de las Firmas Notariales, Certificación del Consulado General de Colombia en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América, Autenticación por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.-

Diane C. Bartram (firmado)

Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

Diane C. Bartram (firmado)

Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

Diane C. Bartram (firmado)

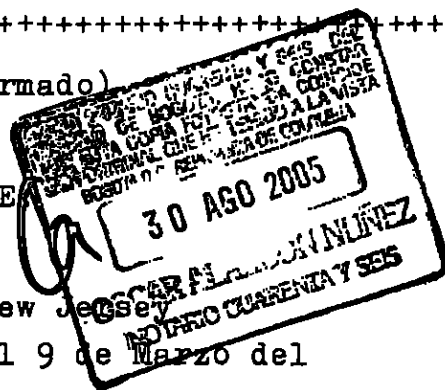
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000



NOTARIO NAVARRO ALVAREZ
INTERPRETE OFICIAL
Bogotá, D.C. - Colombia - 1992

204

+++++

Diane C. Bartram (firmado)
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

+++++

Diane C. Bartram (firmado)
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

+++++

Diane C. Bartram (firmado)
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE:

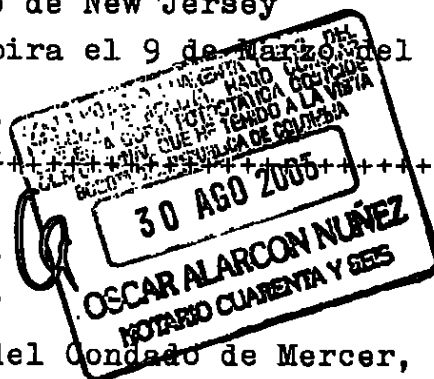
Diane C. Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

+++++

ESTADO DE NEW JERSEY
Condado de Mercer

Yo, CATHERINE DiCOSTANZO, Escribano del Condado de Mercer,

Por Medio del Presente Certifico que Diane C. Bartram, cuyo nombre está suscrito al reconocimiento, prueba o declaración jurada del instrumento anexo, y en éste escrito, es y era en el momento de tomar el mismo, un Notario Público en y para dicho Estado, residente en dicho Condado, comisionado y juramentado y debidamente autorizado por las leyes de éste para tomar las pruebas y recono-



OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SES

205
205

cimientos de escrituras u otros instrumentos escritos, y declaraciones juradas para ser registrados en dicho Estado, y que estoy familiarizado con la caligrafía de dicho funcionario, y de veras creo que la firma es genuina.

Además Certifico que la impresión del Sello de Notarios Públicos no está requerida por la ley para ser presentada en mi oficina.

En Testimonio de lo Cual, he firmado el presente de mi puño y letra y fijado el sello de dichos Condado y Tribunales, en Tranton este día 15 de Abril del A.D. de mil novecientos noventa y nueve.

Catherine DiConstanzo (fdo.) Escribano del Condado de Mercer.

SELLO EN RELIEVE.

+++++

EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América bajo el número 200283 de fecha 20 de Abril de 1999; Autenticación hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 044498 de fecha 29 de Abril de 1999.

(Pagado Impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de \$57.00 Dólares).

+++++

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

ALVARO MARTINEZ ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
CRA 157-1000000-1000

Resolución número 1876 del Ministerio de Justicia.

Fecha: Mayo 3 de 1999.

JEFE DE LA OFICINA DE
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
99 MAY - 4 AM 11:09
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL
ESTADO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA FOTOGRAFICA CORRESPONDE
AL ORIGINAL QUE HE VISTO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 AGO 2005
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
046207



GAVIRI A

206

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo 5562241
Serial

Datos de la oficina de registro							
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	X	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código 9795
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía							
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.				NOTARIA 32.			

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C.No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción			
Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía			
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.			
Fecha de la defunción		Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004	Mes 10	Día 30 04:10 PM	A- 2094375.
Presunción de muerte			
Juzgado que profiere la sentencia		Fecha de la sentencia	
-----		Año Mes Día	
Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario	
Autorización judicial	Certificado Médico X	ANDRES DIAZ CAMPOS.- R.M. No. 79982662	

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO II.	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma
C.C.No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	

Documento de identificación (Clase y número)	Firma
-----	-----

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	

Documento de identificación (Clase y número)	Firma
-----	-----

Fecha de inscripción		Nombre y firma del funcionario que autoriza	
Año 2004	Mes 11	Día 02	BLANCA ROSA GONZALEZ RESTREPO NOTARIA

PADRES: ALFONSO CASTRO		ESPACIO PARA NOTAS
MERCEDES DUQUE.		

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO



NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO, QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 562241
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004

NOTARIA 32 DEL CIRCULO
DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.
NELSON FLORES C.
SECRETARIO DELEGADO

NELSON FLORES C.
SECRETARIO DELEGADO PARA COPIAS
DECR. 10 DE 1994 DE 1993

206
207

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 6511218 00000000 Folios: 205
Fecha (AMD): 2005-11-01 16:35:39
Trámite : 011 PCY-PAYEM 370 FASE NACI 411 PRESENAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



Fecha: