Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06-7013

54. **TÍTULO** *INHIBIDORES DE QUINASA P38 BASADOS EN HETEROCICLOS DE 5 MIEMBROS.*

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D231/38, 405/10, 233/88, A61K31/415, A61P29/00

71. **SOLICITANTE** *NOVARTIS AG*

DOMICILIO *BASILEA, SUIZA*

74. **APODERADO** *JIMENA ESCOBAR URIBE*

22. **BOGOTÁ, D. C.,** *26 DE ENERO DE 2006*

(FORMA P-10)

90971 -Imprenta nacional de Colombia- 2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06007813 00000000 Folios: 342
Fecha (AMD): 2006-01-26 14:02:41
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 26-01-2006

1 SOLICITUD DE:

[x] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[x] Capitulo I [ ] Capitulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **NOVARTIS AG** Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4002 Basilea, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución : Suiza Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532 E-mail	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] **Número**
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [x] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] **Número 39.779.452T.P 68228**
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: **VER ANEXOS** Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/020384 Fecha 24 de junio de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/009973 A1 Fecha 03 de febrero de 2005

6 TITULO (54) INHIBIDORES DE QUINASA P38 BASADOS EN HETEROCICLOS DE 5 MIEMBROS

7 Clasificación Internacional (51) C07D 231/38, 405/10, 233/88, A61K 31/415, A61P 29/00

8 Pri ridad SI [x] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Estados Unidos de América	26 de junio de 2003	60/483.428
	Estados Unidos de América	29 de agosto de 2003	60/499.054
	Estados Unidos de América	07 de abril de 2004	60/560.481

9 Comprobante de pag No. 06 - 2.087 **Fecha** 11 de enero de 2006

10 **ANEX S**

- [ ] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- [ ] Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 17.398**
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12 X 12 .
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [ ] Otros " Notificación de un cambio junto con la cesión que se hizo en fase internacional de Triad Therapeuctics, Inc a Novartis Pharma AG y de Novartis Pharma AG a Novartis AG. "

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2902/PCT

29-02

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06007013 00000000 Folios: 342
Fecha (MM): 2006-01-06 14:02:41
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 2,087
FECHA : ENERO 11 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49043492	11/01/2006	13,488,100.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ANEXOS

INVENTORES

1.) **FRYSZMAN, Olga, M.**
(11274 Ganesta Road, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América);

2.) **LANG, Hengyuan**
(13798 Kerry Lane, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

3.) **LAN, Jiong**
(10971 Caminito Alvarez, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América);

4.) **CHANG, Edcon**
(10616 Brookhollow Court, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América);

5.) **FANG, Yunfeng**
(12029 World Trade Drive, Unit 4, San Diego, California 92128, Estados Unidos de América).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"INHIBIDORES DE QUINASA P38 BASADOS EN HETEROCICLOS DE 5 MIEMBROS".**

Clase: C07D 231/38

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN

Se proporcionan inhibidores de quinasa p38 basados en heterociclos de 5 miembros. Además se proporcionan inhibidores de quinasa p38, incluyendo quinasa p38α y p38β, basados en pirazol e imidazol. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen a los compuestos. También se proporcionan métodos de uso de los compuestos y de las composiciones, incluyendo un método de tratamiento, prevención, o disminución de uno o más síntomas de las enfermedades y trastornos mediados por la quinasa p38, incluyendo, pero no limitándose a, enfermedades y trastornos inflamatorios.

* * * * *

17
6

INHIBIDORES DE QUINASA P38 BASADOS EN HETEROCICLOS DE 5 MIEMBROS

CAMPO

En la presente se proporcionan compuestos basados en heterociclos de 5 miembros, incluyen pirazol e imidazol, que tienen una actividad inhibidora de citoquina. También se proporcionan los usos de los compuestos para el tratamiento de condiciones asociadas con las quinasas p38α y β, y para el tratamiento de condiciones asociadas con la quinasa p38.

ANTECEDENTES

Un gran número de citoquinas participan en la respuesta inflamatoria, incluyen IL-1, IL-6, IL-8, y TNF-α. La sobre-producción de citoquinas, tales como IL-1 y TNF-α, está implicada en una amplia variedad de enfermedades, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, choque por endotoxina, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, e insuficiencia cardíaca congestiva, entre otras (Henry y colaboradores, Drugs Fut., 24:1345-1354 (1999); Salituro y colaboradores, Curr. Med. Chem., 6:807-823 (1999)). La evidencia en los pacientes humanos indica que los antagonistas de proteína de las citoquinas son efectivos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tales

como, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal para TNF-α (Remicade) (Rankin y colaboradores, Br. J. Rheumatol., 34:334-342 (1995)), y una proteína de fusión de del receptor-Fc de TNF-α soluble (Etanercept) (Moreland y colaboradores, 25 Ann. Intern. Med., 130:478-486 (1999)).

La biosíntesis del TNF-α se presenta en muchos tipos de células en respuesta a un estímulo externo, tal como, por ejemplo, un mitógeno, un organismo infeccioso, o un trauma. Los mediadores importantes de la producción de TNF-α son las quinasas de proteína activadas por mitógeno (MAP), y en particular las quinasas p38. Estas quinasas se activan en respuesta a diferentes estímulos de tensión, incluyendo, pero no limitándose a, citoquinas proinflamatorias, endotoxina, luz ultravioleta, y choque osmótico. La activación de p38 requiere de la fosforilación doble por parte de las quinasas de quinasa MAP corriente arriba (MKK3 y MKK6) sobre la treonina y la tirosina dentro de un motivo Thr-Gly-Tyr característico de las isozimas p38.

Existen cuatro isoformas conocidas de p38, es decir, p38α, p38β, p38γ, y p38δ. Las isoformas α y β se expresan en las células inflamatorias, y son los moduladores claves de la producción de TNF-α. La inhibición de las enzimas p38α y β en las células da como resultado niveles reducidos de expresión de TNF-α. También, la administración de inhibidores de p38α y β en modelos animales de

enfermedad inflamatoria, ha probado que estos inhibidores son efectivos en el tratamiento de tales enfermedades. De conformidad con lo anterior, las enzimas p38 sirven para un papel importante en los procesos inflamatorios mediados por IL-1 y TNF-α. Ver, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,277,989; 6,130,235; 6,147,080; 5,945,418; 6,251,914; 5,977,103; 5,658,903; 5,932,576; y 6,087,496; y en las Publicaciones de Solicitudes de Patentes Internacionales Números WO 00/56738, WO 01/27089, WO 01/34605, WO 00/12497, WO 00/56738, WO 00/12497, y WO 00/12074. Ver también las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,376,527; 6,316,466, y 6,444,696; y las Publicaciones de Solicitudes de Patentes Internacionales Números WO 99/57101, WO 02/40486, WO 03/032970, WO 03/033482, WO 03/032971, WO 03/032986, WO 03/032980, WO 03/032987, WO 03/033483, WO 03/033457, y WO 03/032972.

Por consiguiente, existe una necesidad de inhibidores de quinasas p38, incluyendo las quinasas p38α y p38β, para el tratamiento, la prevención, y la disminución de uno o más síntomas de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de la quinasa p38.

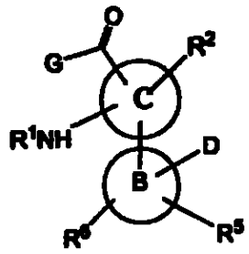
COMPENDIO

En la presente se proporcionan compuestos, composiciones, y métodos para el tratamiento, la prevención,

15
a

o la disminución de uno o más síntomas de condiciones asociadas con la actividad de la quinasa p38. En una modalidad, los compuestos para utilizarse en las composiciones y métodos son los compuestos basados en pirazol o imidazol. En otra modalidad, los compuestos basados en pirazol o imidazol son útiles como inhibidores de quinasa, incluyendo las quinasas p38α y p38β.

En una modalidad, los compuestos proporcionados en la presente tienen la fórmula:



o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R^1 es hidrógeno, acilo, ó $-P(O)(OH)_2$;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, tioalquilo, alquil-sulfinilo, alquil-sulfonilo, alcoxilo opcionalmente sustituido, heterociclíloxilo opcionalmente sustituido, o alquil-amino;

G es un anillo de arilo, aralquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o heterociclilo, opcionalmente fusionado con un anillo de fenilo, y está sustituido con R^3 y R^4, en el entendido de que el anillo de heterociclilo se une al

grupo carbonilo por medio de un átomo de carbono del anillo, ó G es OR^{83} ó $NR^{80}R^{81}$;

B es un anillo de arilo o heteroarilo;

C es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo;

D es heteroarilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, ó $-C(O)NR^{80}R^{81}$;

cada R^{80} y R^{81} es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, heteroarilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{83} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, ó heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) amino, alquilamino, o dialquilamino;

(b) acilamino;

(c) heterociclilo opcionalmente sustituido;

(d) arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos;

(e) heteroalquilo;

(f) heteroalquenilo;

(g) heteroalquinilo;

(h) heteroalcoxilo;

(i) heteroalquil-amino;

(j) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(k) heterociclil-alquenilo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquinilo opcionalmente sustituido;

(m) heterociclil-alcoxilo o heterocicliloxilo opcionalmente sustituidos;

(n) heterociclil-alquil-amino opcionalmente sustituido;

(o) heterociclil-alquilcarbonilo opcionalmente sustituido;

(p) heteroalquil-carbonilo;

(q) $-NHSO_2R^6$, en donde R^6 es alquilo, heteroarilo, ó heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(r) $-NHSO_2NR^7R^8$, en donde R^7 y R^8 son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(s) -Y-(alquileno)-R^9, en donde: Y es un enlace individual, -O-, -NH-, ó $-S(O)_n-$ (en donde n es un entero de 0 a 2); y R^9 es halógeno, ciano, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -COOH, $-COR^{10}$, $-COOR^{11}$, $-CONR^{12}R^{13}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-NHSO_2R^{17}$, ó $-NHSO_2NR^{18}R^{19}$, en donde R^{10} es alquilo ó heterociclo opcionalmente sustituido, R^{11} es alquilo, y R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} son, independientemente

unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(t) $-C(=NR^{20})(NR^{21}R^{22})$, en donde R^{20}, R^{21}, y R^{22} representan independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxilo, ó R^{20} y R^{21} son juntos $-(CH_2)_n-$, en donde n es 2 ó 3, y R^{22} es hidrógeno o alquilo;

(u) $-NHC(X)NR^{23}R^{24}$, en donde X es -O- ó -S-, y R^{23} y R^{24} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(v) $-CONR^{25}R^{26}$, en donde R^{25} y R^{26} representan independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, o heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, ó R^{25} y R^{26}, junto con el nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido;

(w) $-S(O)_nR^{27}$, en donde n es un entero de 0 a 2, y R^{27} es alquilo, heteroalquilo, heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, ó $-NR^{28}R^{29}$, en donde R^{28} y R^{29} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(x) cicloalquil-alquilo, cicloalquil-alquenilo, y cicloalquinil-alquinilo, todos opcionalmente sustituidos con alquilo, halógeno, hidroxilo, o amino;

(y) arilamino-alquileno o heteroaril-amino-alquileno;

(z) Z-alquileno-$NR^{30}R^{31}$ ó Z-alquileno-OR^{32}, en donde Z es -NH, -N(alquilo inferior)-, u -O-, y R^{30}, R^{31}, y

R^{32} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(aa) -OC(O)-alquileno-CO_2H u -OC(O)-NR'R" (en donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo);

(bb) heteroaril-alquenileno o heteroaril-alquinileno;

(cc) hidrógeno;

(dd) halógeno;

(ee) pseudohalógeno;

(ff) hidroxilo;

(gg) alcoxilo opcionalmente sustituido;

(hh) $C(L)R^{40}$, en donde L es O, S, ó NR^{55}; R^{40} es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilio opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $C(L)R^{56}$, halógeno, pseudohalógeno, OR^{55}, SR^{55}, $NR^{57}R^{58}$, ó $SiR^{52}R^{53}R^{54}$; en donde R^{52}, R^{53}, y R^{54} se seleccionan como en (i) ó (ii) como sigue: (i) R^{52}, R^{53}, y R^{54} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{55}, ó $NR^{62}R^{63}$; ó (ii) cualesquiera dos de R^{52}, R^{53}, y R^{54} forman juntos alquileno,

alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; y el otro se selecciona como en (i); R^{55} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, o heterociclilo; R^{56} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{55}, ó $NR^{64}R^{65}$; en donde R^{64} y R^{65} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{66}, ó $NR^{62}R^{63}$, ó R^{64} y R^{65} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno, en donde R^{66} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, o heterociclilo; R^{57} y R^{58} se seleccionan como en (i) ó (ii) como sigue: (i) R^{57} y R^{58} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{55}, $NR^{67}R^{68}$, ó $C(L)R^{69}$, en donde R^{67} y R^{68} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, o heterociclilo, o forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; y R^{69} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{70}, ó $NR^{62}R^{63}$, en donde R^{70} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo; ó (ii) R^{57} y R^{58} forman juntos

alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno, o alquilenoxialquileno; R^{62} y R^{63} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, ó R^{62} y R^{63} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; y

(ii) alquilo opcionalmente sustituido;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo;

(d) alcoxilo; y

(e) hidroxilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo;

(d) haloalquilo;

(e) tioalquilo;

(f) hidroxilo;

(g) amino;

(h) alquilamino;

(i) dialquilamino;

(j) heteroalquilo;

(k) heterociclo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(m) heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido;

(n) alquilsulfonilo;

(o) aminosulfonilo, mono-alquil-amino-sulfonilo, ó dialquil-amino-sulfonilo;

(p) heteroalcoxilo; y

(q) carboxilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo; y

(d) alcoxilo.

También se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto proporcionado en la presente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se proporcionan métodos de tratamiento, prevención, o disminución de uno o más síntomas de una enfermedad mediada por citoquina en un mamífero, mediante la administración a un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento, de un compuesto de la Fórmula I. Las enfermedades y trastornos tratados, prevenidos, o cuyos síntomas sean disminuidos, incluyen, pero no se limitan a,

enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, choque por endotoxina, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, e insuficiencia cardíaca congestiva.

También se proporcionan métodos para prevenir o inhibir las respuestas inflamatorias utilizando los compuestos y composiciones proporcionadas en la presente.

Además se proporcionan métodos para inhibir las quinasas p38, incluyendo las quinasas p38α y p38β, utilizando los compuestos y composiciones proporcionadas en la presente.

Se proporcionan artículos de manufactura que contienen material de empaque, un compuesto o composición proporcionada en la presente que es útil para el tratamiento, la prevención, o la disminución de uno o más síntomas de las enfermedades o trastornos mediados por quinasa p38, y una etiqueta que indica que el compuesto o la composición es útil para el tratamiento, la prevención, o la disminución de uno o más síntomas de las enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A. Definiciones

A menos que se definan de otra manera, todos los

términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que es entendido comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece la invención. Todas las patentes, solicitudes de patente, solicitudes publicadas y publicaciones, secuencias Genbank, bases de datos, sitios web, y otros materiales publicados referidos a través de toda la divulgación de la presente, a menos que se observe de otra manera, se incorporan como referencia en su totalidad. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para los términos de la presente, prevalecerán los de esta sección. Cuando se haga referencia a un URL u otro identificador o dirección similar, se entiende que estos identificadores pueden cambiar, y que la información particular en la Internet puede ir y venir, pero se puede encontrar información equivalente buscando en la Internet. La referencia a los mismos es una evidencia de la disponibilidad y diseminación pública de dicha información.

Como se utiliza en la presente, p38α se refiere a la enzima dada a conocer en Han y colaboradores (1995) *Biochim. Biophys. Acta* 1265(2-3):224-7. Como se utiliza en la presente, p38β se refiere a la enzima dada a conocer en Jiang y colaboradores (1996) *J. Biol. Chem.* 271(30):17920-6. Como se utiliza en la presente, p38γ se refiere a la enzima dada a conocer en Li y colaboradores (1996) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 228:334-340. Como se utiliza en la

presente, p38δ se refiere a la enzima dada a conocer en Wang y colaboradores (1997) *J. Biol. Chem.* 272(38):23668-74.

Como se utiliza en la presente, los derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto incluyen sales, ésteres, enol-éteres, enol-ésteres, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos, o profármacos de los mismos. Estos derivados pueden ser fácilmente preparados por los expertos en esta técnica, empleando métodos conocidos para esta derivación. Los compuestos producidos se pueden administrar a animales o a seres humanos sin efectos tóxicos sustanciales, y son farmacéuticamente activos o son profármacos, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de amina, tales como, pero no limitándose, N,N'-dibencil-etilen-diamina, cloroprocaína, colina amoniaco, dietanolamina, y otras hidroxi-alquil-aminas, etilen-diamina, N-metil-glucamina, procaína, N-bencil-fenetil-amina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetil-bencimidazol, dietil-amina y otras alquil-aminas, piperazina, y tris-(hidroxi-metil)-amino-metano; sales de metales alcalinos, tales como, pero no limitándose a, litio, potasio, y sodio; sales de metales alcalinotérreos, tales como, pero no limitándose a, bario, calcio, y magnesio; sales de metales de transición, tales como, pero no limitándose a,

zinc; y otras sales de metales, tales como, pero no limitándose a, fosfato ácido de sodio y difosfato de sodio; y también incluyendo, pero no limitándose a, nitratos, boratos, metansulfonato, bencensulfonatos, toluensulfonatos, sales de ácidos minerales, tales como, pero no limitándose a, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como, pero no limitándose a, acetatos, trifluoroacetatos, oxalatos, benzoatos, salicilatos, maleatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos, y fumaratos. En adición, se pueden formar zwiteriones ("sales internas"). En ciertas modalidades, las formas de sales de los compuestos mejoran la velocidad de disolución y la biodisponibilidad oral de los compuestos. Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, heteroaril-, aralquil-, heteroaralquil-, cicloalquil-, ó heterociclil-ésteres de los grupos ácidos, incluyendo, pero no limitándose a, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos, y ácidos borónicos. Los enol-éteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los derivados de la fórmula C=C(OR), en donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, ó heterociclilo. Los enol-ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a,

los derivados de la fórmula C=C(OC(O)R), en donde R es hidrógeno, alquilo, alquilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, ó heterociclilo. Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con una o más moléculas de solvente o agua, o de 1 a aproximadamente 100, ó de 1 a aproximadamente 10, ó de 1 a aproximadamente 2, 3, ó 4 moléculas de solvente o agua.

"Alquilo" significa un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, 2-propilo, pentilo, y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo cíclico no aromático saturado o parcialmente insaturado, que contiene de preferencia de 1 a 3 anillos, y de 3 a 7 átomos de carbono por anillo, que además pueden estar fusionados con un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono insaturado. Los grupos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclo-octilo, ciclodecilo, ciclododecilo, y adamantilo. Un "cicloalquilo sustituido" está sustituido con uno o más grupos alquilo o alquilo sustituido, como se describen anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes de alquilo. La expresión

"cicloalquilo inferior" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo cíclico no aromático saturado o insaturado, insustituido, que contiene de 3 a 5 átomos de carbono.

"Alquileno" significa un radical de hidrocarburo divalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo divalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, pentileno, y similares.

"Alquenilo" significa un radical de hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 6 átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, que contiene cuando menos un doble enlace, por ejemplo etenilo, propenilo, y similares.

"Alquenileno" significa un radical de hidrocarburo divalente lineal de 2 a 6 átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo divalente ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, que contiene cuando menos un doble enlace, por ejemplo etenileno, propenileno, y similares.

"Alquinilo" significa un radical de hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 6 átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo divalente ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, que contiene cuando menos un triple enlace, por ejemplo etinilo, propinilo, y similares.

"Alquinileno" significa un radical de hidrocarburo divalente lineal de 2 a 6 átomos de carbono, o un radical de

hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, que contiene cuando menos un triple enlace, por ejemplo etinileno, propinileno, y similares.

"Alcoxilo" significa un radical -OR, en donde R es alquilo como se define anteriormente, por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, y similares.

"Acilo" significa un radical -C(O)R, en donde R es alquilo o haloalquilo, por ejemplo acetilo, trifluoroacetilo, y similares.

"Acilamino" significa un radical -NRC(O)R', en donde R es hidrógeno o alquilo, y R' es alquilo, heteroalquilo, ó heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo acetilamino, 2-amino-2-metil-propionamida, y similares.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo, o yodo, en general flúor y cloro.

"Haloalquilo" significa alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes, por ejemplo -CH_2Cl, -CF_3, -CH_2CF_3, -CH_2CCl_3, y similares.

"Arilo" significa un radical de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 6 a 10 átomos del anillo, por ejemplo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y similares. El anillo de arilo puede estar opcionalmente fusionado con un anillo saturado monocíclico de 5, 6, ó 7 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos

independientemente seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno, o azufre, siendo los átomos del anillo restantes de carbono, en donde uno o dos átomos de carbono están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo. Los radicales de arilo representativos con anillos fusionados incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxano, cromano, isocromano, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,3-dihidro-isobenzo-furano, benzo[1,3]-dioxol, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 2,3-dihidro-1H-indol, 2,3-dihidro-1H-isoindol, bencimidazol-2-ona, 3H-benzoxazol-2-ona, y similares.

"Heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos del anillo, que contiene uno, dos, ó tres heteroátomos del anillo seleccionados a partir de N, O, ó S, siendo los átomos del anillo restantes de carbono. El término también incluye los radicales en donde un heteroátomo dentro del anillo se ha oxidado o cuaternizado, tal como, por ejemplo, para formar un N-óxido o una sal cuaternaria. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, tienilo, benzotienilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, imidazolilo, furanilo, benzofuranilo, tiazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, 2-piridonilo, 4-piridonilo, N-alquil-2-piridonilo, pirazinonilo, piridazinonilo,

pirimidinonilo, oxazolonilo, y sus N-óxidos correspondientes (por ejemplo, N-óxido de piridilo, N-óxido de quinolinilo), sus sales cuaternarias, y similares.

"Heterociclo" o "heterociclilo" significa un radical no aromático cíclico de 3 a 8 átomos de carbono del anillo, en donde uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados a partir de N, O, ó $S(O)_n$, (en donde n es un entero de 0 a 2), siendo los átomos del anillo restantes de carbono, en donde uno o dos átomos de carbono están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo. El término también incluye los radicales en donde se ha oxidado o cuaternizado un átomo de nitrógeno del anillo, tal como, por ejemplo, para formar un N-óxido o una sal cuaternaria. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidino, morfolino, piperazino, pirrolidino, oxiranilo, dioxano, 1,3-dioxolanilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxalanilo, sulfolanilo, 2-oxazolidonilo, 2-imidazolidonilo, S,S-dioxo-tiomorfolino, y similares.

"Heterociclo-amino" significa un grupo cíclico monovalente saturado de 4 a 8 átomos del anillo, en donde cuando menos un átomo del anillo es N, y opcionalmente contiene un átomo de anillo adicional seleccionado a partir de N u O, siendo los átomos del anillo restantes de carbono. El término incluye grupos tales como pirrolidino, piperidino,

morfolino, piperazino, y similares.

"Alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, o cicloalquilo opcionalmente sustituidos", significa un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, o cicloalquilo, como se definen en la presente, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, fenilo, bencilo, haloalquilo, heteroalquilo, halógeno, ciano, heterociclilo, acilo, -OR (en donde R es hidrógeno o alquilo), -NRR' (en donde R y R' se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, acilo, ó alquilo, que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo, ciano, halógeno, o heterociclilo), -NHCOR (en donde R es alquilo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo, ciano, halógeno, o heterociclilo), $-NRS(O)_nR'$ (en donde R es hidrógeno o alquilo, n es un entero de 0 a 2; y R' es hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo, y está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo, ciano, halógeno, o heterociclilo), $-NRS(O)_nNR'R"$(en donde R es hidrógeno o alquilo, n es un entero de 0 a 2; y R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo, y están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, alcoxilo, ciano, halógeno, o heterociclilo), $-S(O)_nR$ (en donde n es un entero de 0 a 2; y R es hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo, y está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo, ciano, halógeno, o heterociclilo), $-S(O)_nNRR'$ (en donde n es un

entero de 0 a 2; y R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo, y están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, alcoxilo, ciano, halógeno, o heterociclilo), -COOR, -(alquileno)-COOR (en donde R es hidrógeno o alquilo), -CONR'R" ó -(alquileno)-CONR'R" (en donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo, o forman juntos un anillo de heterociclilo con el átomo de nitrógeno con el que están unidos).

"Arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituidos", significa un anillo de arilo, heteroarilo, ó heterociclilo como se define anteriormente, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, fenilo, bencilo, haloalquilo, heteroalquilo, halógeno, ciano, acilo, -OR (en donde R es hidrógeno o alquilo), -NRR' (en donde R y R' se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo, o acilo), -NHCOR (en donde R es alquilo), $-NRS(O)_nR'$ (en donde R es hidrógeno o alquilo, n es un entero de 0 a 2, y R' es hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo), $-NRS(O)_nNR'R"$ (en donde R es hidrógeno o alquilo, n es un entero de 0 a 2, y R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo), $-S(O)_nR$ (en donde n es un entero de 0 a 2, y R es hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo), $-S(O)_nNRR'$ (en donde n es un entero de 0 a 2, y R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo),

-COOR, -(alquileno)-COOR (en donde R es hidrógeno o alquilo), -CONR'R", ó -(alquileno)-CONR'R" (en donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo).

"Heteroalquilo" significa un radical de alquilo como se define anteriormente, que lleva uno, dos, ó tres sustituyentes seleccionados a partir de $-NR^aR^b$, $-OR^c$, en donde R^a, R^b, y R^c son independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, ó acilo, o R^a y R^b forman juntos un grupo heterociclo-amino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, hidroxi-metilo, acetoxi-metilo, 3-hidroxi-propilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-amino-etilo, 2-dimetil-amino-etilo, 2-acetil-amino-etilo, 3-[pirrolidin-1-il]-etilo, y similares.

"Heteroalquenilo" significa un radical de alquenilo como se define anteriormente, que lleva uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de $-NR^aR^b$, $-OR^c$, ó $-S(O)_nR^d$, en donde R^a, R^b, y R^c son, independientemente unos de otros, hidrógeno o alquilo, y R^d es alquilo ó -NRR' (en donde R y R' son, independientemente uno del otro, hidrógeno, o alquilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 3-hidroxi-1-propenilo, 3-aminoprop-1-enilo, 2-amino-sulfonil-etenilo, 2-metil-sulfonil-etenilo, y similares.

"Heteroalquinilo" significa un radical de alquinilo como se define anteriormente, que lleva uno o dos

sustituyentes seleccionados a partir de $-NR^aR^b$, $-OR^c$, $-S(O)_nR^d$, ó $-S(O)_nNRR'$ (en donde R y R' son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo), en donde R^a, R^b, y R^c son, independientemente unos de otros, hidrógeno o alquilo, y R^d es alquilo, y n es un entero de 0 a 2. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 3-hidroxi-1-propinilo, 3-dimetil-amino-prop-1-inilo, y similares.

"Heteroalcoxilo" significa un radical -OR, en donde R es un grupo heteroalquilo como se define anteriormente, por ejemplo 2-hidroxi-etoxilo, 3-hidroxi-propoxilo, 2,3-dihidroxi-propoxilo, 2-amino-etoxilo, y similares.

"Heteroalquil-amino" significa un radical $-NR^aR^b$, en donde R^a es hidrógeno o alquilo, y R^b es un grupo heteroalquilo como se define anteriormente, por ejemplo 2-hidroxi-etil-amino, 3-dimetil-amino-propil-amino, y similares.

"Heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido" significa un radical $-R^aR^b$, en donde R^a es un grupo alquileno, y R^b es un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido como se define anteriormente, por ejemplo 2-(morfolin-4-il)-etilo, 3-(piperidin-1-il)-2-metil-propilo, y similares.

"Heterociclil-alquenilo opcionalmente sustituido" significa un radical $-R^aR^b$, en donde R^a es un grupo alquenileno, y R^b es un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido como se define anteriormente, por ejemplo 3-

(morfolin-4-)-prop-1-enilo, 3-(piperidin-1-il)-prop-1-enilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-prop-1-enilo, y similares.

"Heterociclil-alquinilo opcionalmente sustituido" significa un radical $-R^aR^b$, en donde R^a es un grupo alquinilo, y R^b es un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido como se define anteriormente, por ejemplo 3-(morfolin-4-il)-prop-1-inilo, 3-(piperidin-1-il)-prop-1-inilo, y similares.

"Heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido" significa un radical -OR, en donde R es un grupo heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido como se define anteriormente, por ejemplo 2-(morfolin-4-il)-etoxilo, 3-(piperazin-1-il)-propoxilo, 2-[2-oxopirrolidin-1-il]-etoxilo, y similares.

"Heterociclil-alquil-amino opcionalmente sustituido" significa un radical $-NR^aR^b$, en donde R^a es hidrógeno o alquilo, y R^b es un grupo heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido como se define anteriormente, por ejemplo 2-(pirrolidin-2-il)-etilamino, 3-(piperidin-1-il)-propil-amino, y similares.

"Heteroaralquiloxilo opcionalmente sustituido" significa un radical $-O-R^a$, en donde R^a es un radical de heteroaralquilo, por ejemplo 2-(piridin-3-il)-etoxilo, 2-[3(2H)-piridazon-1-il]-etoxilo, y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o al circunstancia subsecuentemente descrita puede,

pero no necesita, presentarse, y que la descripción incluye los casos en donde se presenta el evento o la circunstancia, y los casos en donde no se presenta. Por ejemplo, "grupo arilo opcionalmente mono- ó di-sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede, pero no necesita, estar presente, y la descripción incluye las situaciones en donde el grupo arilo está mono- ó di-sustituido con un grupo alquilo, y las situaciones en donde el grupo heterociclo no está sustituido con el grupo alquilo.

"Grupo protector de amino" se refiere a los grupos orgánicos pretendidos para proteger a los átomos de nitrógeno contra las reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos, por ejemplo bencilo, benciloxi-carbonilo (CBZ), terbutoxi-carbonilo (Boc), trifluoro-acetilo, y similares.

A través de toda la memoria descriptiva, los grupos y los sustituyentes de los mismos pueden ser seleccionados por un experto en el campo para proporcionar fracciones y compuestos estables. También se entiende que los grupos químicos, como se describen en la presente, pueden ser sustituidos o insustituidos, ramificados o no ramificados, según sea apropiado y como se desee.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos proporcionados en la presente, ya sea mezclados o en una forma pura o sustancialmente pura. La definición de

los compuestos proporcionados en la presente abarca todos los estereoisómeros posibles y sus mezclas. Abarca las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tengan la actividad especificada. Las formas racémicas se pueden resolver mediante métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionaria, separación, o cristalización de derivados diaestereoméricos, o separación mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener a partir de los racematos con los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo, seguida por cristalización.

Los compuestos proporcionados en la presente también pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo, es un profármaco. En la técnica se conocen bien diferentes formas de profármacos. Para los ejemplos de estos derivados de profármacos, ver, por ejemplo:

a) Design of Products, editado por H. Bundgaard (Elsevier, 1985), y Methods in Enzymology, Volumen 42, páginas 309-396, editado por K. Widder y colaboradores (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard,

páginas 113-191 (1991); y

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Review, 8, 1-38 (1992), cada uno de los cuales se incorpora a la presente como referencia.

Como se utiliza en la presente, tratamiento significa cualquier manera en la cual uno o más de los síntomas de una enfermedad o trastornos sean disminuidos o de otra manera benéficamente alterados. El tratamiento también abarca cualquier uso farmacéutico de los compuestos y composiciones de la presente, tal como el uso para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38, o enfermedades o trastornos en donde esté implicada la actividad de la quinasa p38, incluyendo la actividad de quinasa p38α y p38β.

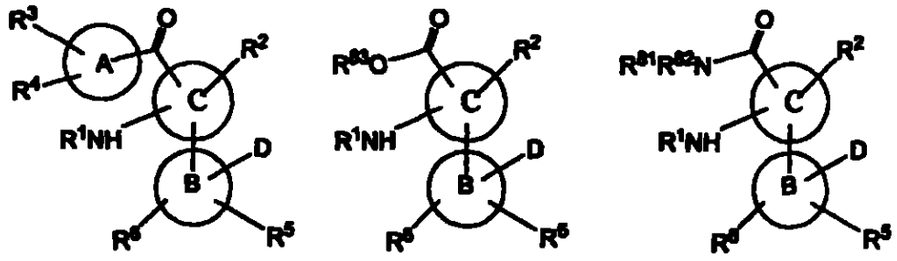
Como se utiliza en la presente, disminución de los síntomas de un trastorno particular mediante la administración de un compuesto o composición farmacéutica particular, se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria, que se pueda atribuir o asociar a la administración de la composición.

Como se utiliza en la presente, IC_{50} se refiere a una cantidad, concentración, o dosificación de un compuesto de prueba particular que logre una inhibición del 50 por ciento de una respuesta máxima, tal como la modulación de la actividad de la quinasa p38α, en un ensayo que mida esta

respuesta.

B. Compuestos

Los compuestos proporcionados en la presente para utilizarse en las composiciones y métodos, son activos en ensayos que miden la actividad de la quinasa p38, incluyendo, pero no limitándose a, la actividad de la quinasa p38α y p38β. En una modalidad, los compuestos proporcionados en la presente tienen las Fórmulas I:



I

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R^1 es hidrógeno, acilo, ó $-P(O)(OH)_2$;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, o tioalquilo;

A es un anillo de arilo, heteroarilo, ó heterociclilo opcionalmente fusionado con un anillo de fenilo, en el entendido de que el anillo de heterociclilo se une al grupo carbonilo por medio de un átomo de carbono del anillo;

B es un anillo de arilo ó heteroarilo;

C es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que

contiene uno o dos heteroátomos en el anillo;

D es heteroarilo, opcionalmente sustituido, ó $-C(O)NR^{80}R^{81}$, en donde R^{80} y R^{81} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, heteroarilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) amino, alquilamino, o dialquilamino;

(b) acilamino;

(c) heterociclilo opcionalmente sustituido;

(d) arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos;

(e) heteroalquilo;

(f) heteroalquenilo;

(g) heteroalquinilo;

(h) heteroalcoxilo;

(i) heteroalquil-amino;

(j) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(k) heterociclil-alquenilo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquinilo opcionalmente sustituido;

(m) heterociclil-alcoxilo o heterocicliloxilo opcionalmente sustituidos;

(n) heterociclil-alquil-amino opcionalmente

sustituido;

(o) heterociclil-alquilcarbonilo opcionalmente sustituido;

(p) heteroalquil-carbonilo;

(q) $-NHSO_2R^6$, en donde R^6 es alquilo, heteroarilo, ó heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(r) $-NHSO_2NR^7R^8$, en donde R^7 y R^8 son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(s) -Y-(alquileno)-R^9, en donde: Y es un enlace individual, -O-, -NH-, ó $-S(O)_n-$ (en donde n es un entero de 0 a 2); y R^9 es halógeno, ciano, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -COOH, $-COR^{10}$, $-COOR^{11}$, $-CONR^{12}R^{13}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-NHSO_2R^{17}$, ó $-NHSO_2NR^{18}R^{19}$, en donde R^{10} es alquilo ó heterociclo opcionalmente sustituido, R^{11} es alquilo, y R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(t) $-C(=NR^{20})(NR^{21}R^{22})$, en donde R^{20}, R^{21}, y R^{22} representan independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxilo, ó R^{20} y R^{21} son juntos $-(CH_2)_n-$, en donde n es 2 ó 3, y R^{22} es hidrógeno o alquilo;

(u) $-NHC(X)NR^{23}R^{24}$, en donde X es -O- ó -S-, y R^{23} y R^{24} son, independientemente uno del otro, hidrógeno,

alquilo, o heteroalquilo;

(v) $-CONR^{25}R^{26}$, en donde R^{25} y R^{26} representan independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, o heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, ó R^{25} y R^{26}, junto con el nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido;

(w) $-S(O)_nR^{27}$, en donde n es un entero de 0 a 2, y R^{27} es alquilo, heteroalquilo, heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, ó $-NR^{28}R^{29}$, en donde R^{28} y R^{29} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(x) cicloalquil-alquilo, cicloalquil-alquenilo, y cicloalquinil-alquinilo, todos opcionalmente sustituidos con alquilo, halógeno, hidroxilo, o amino;

(y) arilamino-alquileno o heteroaril-amino-alquileno;

(z) Z-alquileno-$NR^{30}R^{31}$ ó Z-alquileno-OR^{32}, en donde Z es -NH, -N(alquilo inferior)-, u -O-, y R^{30}, R^{31}, y R^{32} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(aa) $-OC(O)$-alquileno-CO_2H u $-OC(O)-NR'R''$ (en donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo);

(bb) heteroaril-alquenileno o heteroaril-alquinileno;

(cc) hidrógeno;

(dd) halógeno;

(ee) pseudohalógeno;

(ff) hidroxilo;

(gg) alcoxilo opcionalmente sustituido;

(hh) $C(L)R^{40}$, en donde L es O, S, ó NR^{55}; R^{40} es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilio opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $C(L)R^{56}$, halógeno, pseudohalógeno, OR^{55}, SR^{55}, $NR^{57}R^{58}$, ó $SiR^{52}R^{53}R^{54}$; en donde R^{52}, R^{53}, y R^{54} se seleccionan como en (i) ó (ii) como sigue: (i) R^{52}, R^{53}, y R^{54} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{55}, ó $NR^{62}R^{63}$; ó (ii) cualesquiera dos de R^{52}, R^{53}, y R^{54} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; y el otro se selecciona como en (i); R^{56} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, o heterociclilo; R^{58} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{55}, Ó $NR^{64}R^{65}$; en donde R^{64} y R^{65} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,

arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{66}, ó $NR^{62}R^{63}$, ó R^{64} y R^{65} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno, en donde R^{66} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, o heterociclilo; R^{57} y R^{58} se seleccionan como en (i) ó (ii) como sigue: (i) R^{57} y R^{58} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{55}, $NR^{67}R^{68}$, ó $C(L)R^{69}$, en donde R^{67} y R^{68} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, o heterociclilo, o forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; y R^{69} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{70}, ó $NR^{62}R^{63}$, en donde R^{70} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo; ó (ii) R^{57} y R^{58} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; R^{62} y R^{63} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, ó R^{62} y R^{63} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; y

(ii) alquilo opcionalmente sustituido;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo;

(d) alcoxilo; y

(e) hidroxilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo;

(d) haloalquilo;

(e) tioalquilo;

(f) hidroxilo;

(g) amino;

(h) alquilamino;

(i) dialquilamino;

(j) heteroalquilo;

(k) heterociclo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(m) heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido;

(n) alquil-sulfonilo;

(o) amino-sulfonilo, mono-alquil-amino-sulfonilo, ó dialquil-amino-sulfonilo;

(p) heteroalcoxilo; y

(q) carboxilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

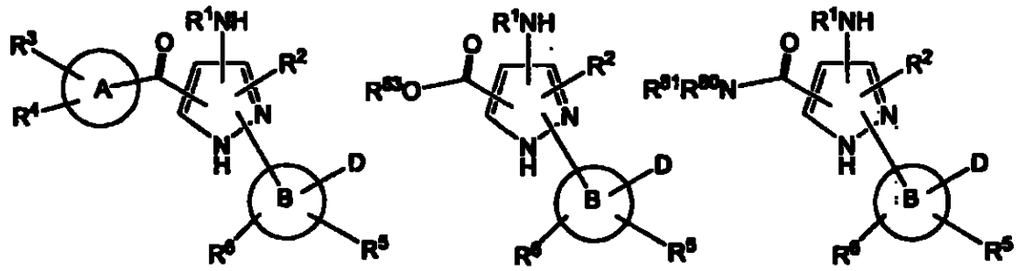
(c) alquilo; y

(d) alcoxilo.

En una modalidad, C es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo. En otra modalidad, C se selecciona a partir de anillos de pirazol, imidazol, pirrol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, furano, y tiofeno. En otra modalidad, C es un anillo de pirazol o imidazol. En otra modalidad, C es un anillo de imidazol. En otra modalidad, C es un anillo de pirazol.

1. Compuestos basados en pirazol

En una modalidad, C es un anillo de pirazol, y los compuestos proporcionados en la presente tienen las Fórmulas II:

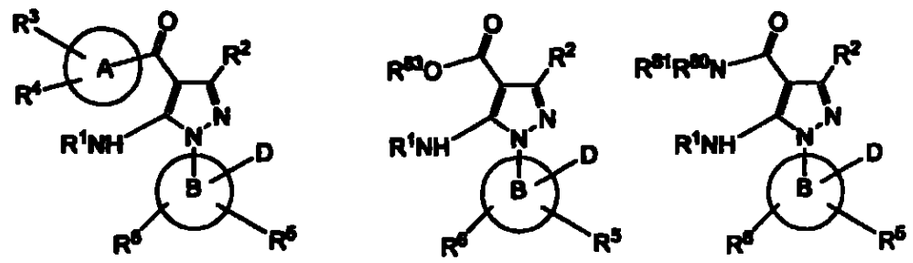


II

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables son como se definen en

cualquier otra parte de la presente. En esta modalidad, el hidrógeno del grupo NH del anillo puede ser reemplazado por uno de los sustituyentes mostrados en la estructura (es decir, -C(O)-A(R^3)(R^4), -R^2, ó -B(D)(R^6)(R^5)).

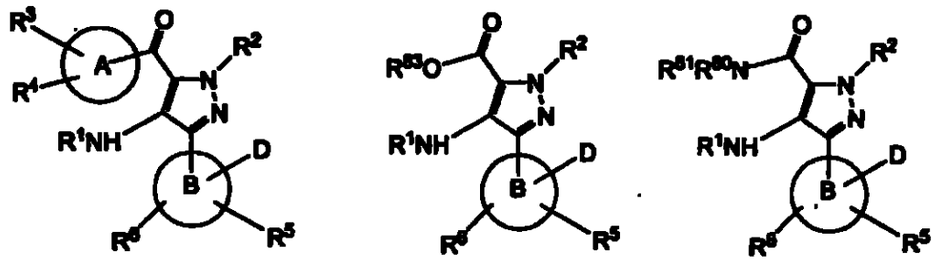
En otra modalidad, los compuestos proporcionados en la presente tienen las Fórmulas III:



III

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables son como se definen en cualquier otra parte de la presente.

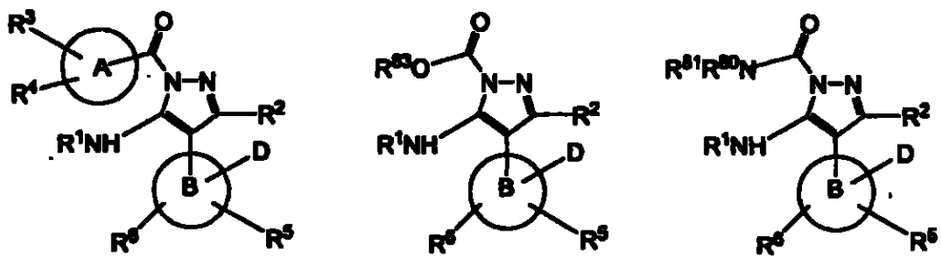
En otra modalidad, los compuestos proporcionados en la presente tienen las Fórmulas IV:



IV

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables son como se definen en cualquier otra parte de la presente.

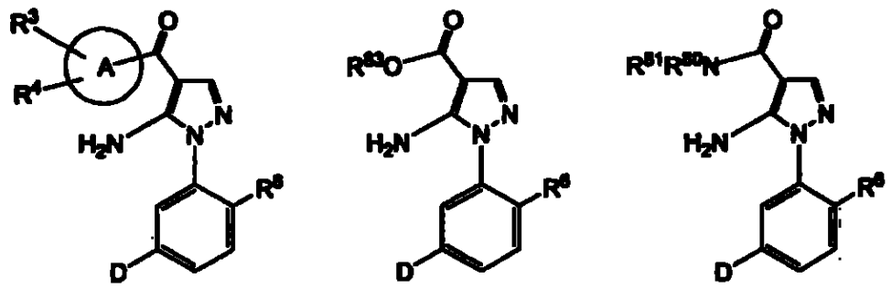
En otra modalidad, los compuestos proporcionados en la presente tienen las Fórmulas V:



V

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables son como se definen en cualquier otra parte de la presente.

En otra modalidad, los compuestos proporcionados en la presente tienen las Fórmulas Va:



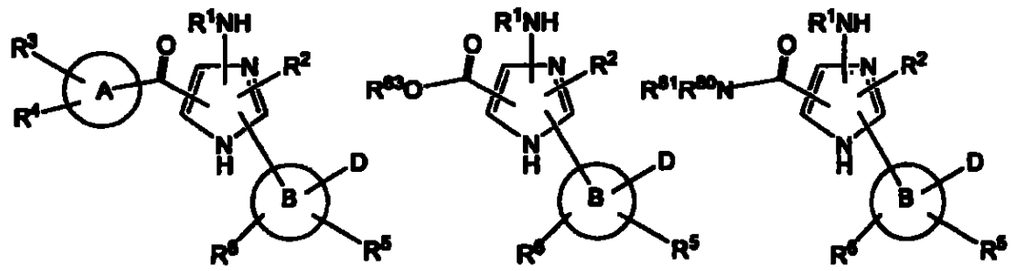
Va

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A, D, R^3, R^4, y R^6 son como se definen en

cualquier otra parte de la presente.

2. Compuestos basados en Imidazol.

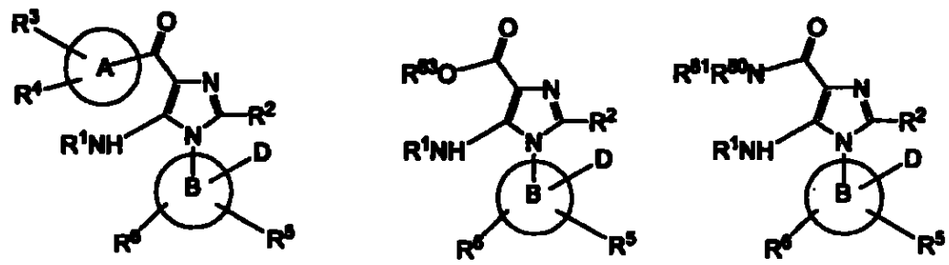
En otra modalidad, los compuestos son compuestos basados en imidazol de las Fórmulas VI:



VI

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables son como se definen en cualquier otra parte de la presente. En esta modalidad, el hidrógeno del grupo NH del anillo puede ser reemplazado por uno de los sustituyentes mostrados en la estructura (es decir -C(O)-A(R^3)(R^4), -R^2, ó -B(D)(R^6)(R^5)).

En otra modalidad, los compuestos proporcionados en la presente tienen las Fórmulas VII:

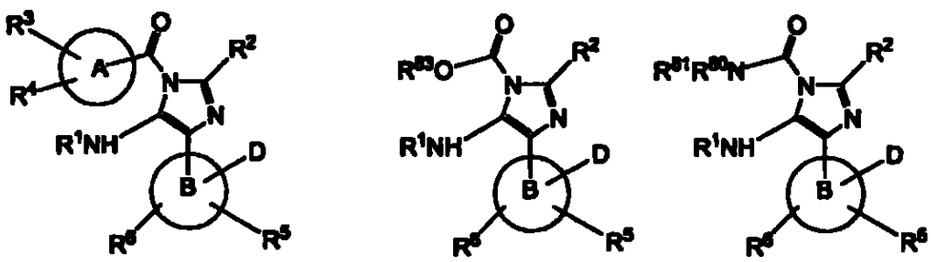


VII

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los

mismos, en donde las variables son como se definen en cualquier otra parte de la presente.

En otra modalidad, los compuestos proporcionados en la presente tienen las Fórmulas VIII:



VIII

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables son como se definen en cualquier otra parte de la presente.

3. Otras modalidades.

En otras modalidades, los compuestos para utilizarse en las composiciones y métodos proporcionados en la presente, tienen las fórmulas anteriores, o derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas, en donde R^1 es hidrógeno. En otra modalidad, R^2 es hidrógeno o alquilo inferior. En otra modalidad, R^2 es hidrógeno.

En otra modalidad, G es OR^{83} ó $NR^{80}R^{81}$. En otra modalidad, R^{83} es alquilo o cicloalquilo. En otra modalidad, R^{83} es alquilo. En otra modalidad, R^{83} es etilo. En otra modalidad, R^{80} y R^{81} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo. En otra modalidad, R^{80} y

R^{81} son cada uno independientemente hidrógeno o cicloalquilo. En otra modalidad, R^{80} y R^{81} son cada uno independientemente hidrógeno o ciclohexilo. En otra modalidad, G es NH_2 ó NH(ciclohexilo).

En otra modalidad, G es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, ó heterociclilo opcionalmente fusionado con fenilo, y está sustituido con R^3 y R^4, en el entendido de que el anillo de heterociclilo se une al grupo carbonilo por medio de un átomo de carbono del anillo. En otra modalidad, G es fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ó bencilo, y está sustituido con R^3 y R^4. En otra modalidad, G es fenilo, y está sustituido con R^3 y R^4.

En otra modalidad, A es un anillo de arilo. En otra modalidad, A es un anillo de fenilo.

En otra modalidad, B es un anillo de arilo. En otra modalidad, B es un anillo de fenilo.

En otra modalidad, D es $-C(O)NR^{80}R^{81}$. En otra modalidad, R^{81} y R^{81} son cada uno independientemente hidrógeno, cicloalquilo, o alcoxilo. En otra modalidad, R^{80} es hidrógeno. En otra modalidad, R^{81} es cicloalquilo ó alcoxilo. En otra modalidad, R^{81} es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono ó alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono. En otra modalidad, R^{81} es ciclopropilo ó metoxilo.

En otra modalidad, D es heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra modalidad, D es triazolilo opcionalmente

sustituido. En otra modalidad, D es 1,2,4-triazol-3-ilo.

En otra modalidad, R^3 es hidrógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, $C(L)R^{40}$, halógeno, pseudo-halógeno, u OR^{41}; en donde L es O, S, ó NR^{55}; R^{40} es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilio opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $C(L)R^{56}$, halógeno, pseudo-halógeno, OR^{55}, SR^{55}, $NR^{57}R^{58}$, ó $SiR^{52}R^{53}R^{54}$; R^{41} es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilio opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $C(L)R^{59}$, $NR^{60}R^{61}$, ó $SiR^{52}R^{53}R^{54}$; en donde R^{52}, R^{53}, y R^{54} se seleccionan como en (i) ó (ii) como sigue: (i) R^{52}, R^{53}, y R^{54} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{55}, ó $NR^{62}R^{63}$; ó (ii) cualesquiera dos de R^{52}, R^{53}, y R^{54} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; y el otro se selecciona como en (i); R^{56} es hidrógeno, alquilo, alquenilo,

alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, o heterociclilo; R^{56} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{66} ó $NR^{64}R^{65}$; en donde R^{64} y R^{65} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{66}, ó $NR^{62}R^{63}$, ó R^{64} y R^{65} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno, en donde R^{66} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, o heterociclilo; R^{57} y R^{58} se seleccionan como en (i) ó (ii) como sigue: (i) R^{57} y R^{58} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{66}, $NR^{67}R^{68}$, ó $C(L)R^{69}$, en donde R^{67} y R^{68} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, ó heterociclilo, ó forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; y R^{69} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{70}, ó $NR^{62}R^{63}$, en donde R^{70} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo; ó (ii) R^{57} y R^{58} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; R^{59} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{70}, ó $NR^{62}R^{63}$; R^{60}

y R^{61} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, ó $C(L)R^{71}$, en donde R^{71} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{65}, ó $NR^{62}R^{63}$, ó R^{60} y R^{61} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; R^{62} y R^{63} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, ó R^{62} y R^{63} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno.

En otra modalidad, R^3 es hidrógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, $C(L)R^{40}$, halógeno, u OR^{41}. En otra modalidad, R^3 es hidrógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, $C(L)R^{40}$, yodo, cloro, u OR^{41}. En otra modalidad, R^3 es hidrógeno, dioxolanilo opcionalmente sustituido, metilo opcionalmente sustituido, $C(L)R^{40}$, yodo, cloro, u OR^{41}. En otra modalidad, R^3 es hidrógeno, 2-dioxolanilo, metilo opcionalmente sustituido, $C(O)R^{40}$, yodo, cloro, u OR^{41}. En otra modalidad, R^3 es hidrógeno, 2-dioxolanilo, metilo opcionalmente sustituido, CHO, yodo, cloro, u OR^{41}. En otra modalidad, R^3 es hidrógeno.

En otra modalidad, R^3 es metilo opcionalmente sustituido. En otra modalidad, R^3 es metilo que está opcionalmente sustituido con heterociclilo, hidroxilo,

aralquilamino, o heterociclil-alquil-amino. En otra modalidad, R^3 es N-morfolinil-metilo, hidroxi-metilo, N-(2-(3-cloro-fenil)-1-etil)-amino-metilo, N-(2-morfolinil-1-etil)-amino-metilo, ó 4-piperazinil-metilo.

En otra modalidad, A es O. En otra modalidad, R^{40} es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo. En otra modalidad, R^{40} es hidrógeno o alquilo. En otra modalidad, R^{40} es hidrógeno.

En otra modalidad, R^{41} es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. En otra modalidad, R^{41} es hidrógeno, o alquilo opcionalmente sustituido con heterociclilo, arilo, dialquil-amino, halógeno, o hidroxilo. En otra modalidad, R^{41} es hidrógeno, o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono opcionalmente sustituido con heterociclilo, fenilo, dialquil-amino, halógeno, o hidroxilo. En otra modalidad, R^{41} es hidrógeno, 2-(N-morfolinil)-et-1-ilo, bencilo, 2-(N,N-di-(2-hidroxi-1-etil)-amino)-1-etilo, 2-bromo-1-etilo, 2,2-dioxolan-4-ilmetilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-etilo, ó 2,3-dihidroxi-1-propilo. En otra modalidad, R^{41} es (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo.

En otra modalidad, R^4 es hidrógeno. En otra modalidad, R^5 es alquilo. En otra modalidad, R^5 es metilo. En otra modalidad, R^6 es hidrógeno.

En otra modalidad, los compuestos para utilizarse en las composiciones y métodos proporcionados en la presente, tienen las fórmulas anteriores, incluyendo las

Fórmulas I-VIII, ó un derivado farmacéuticamente aceptable de las mismas, en donde:

R^1 es hidrógeno, acilo, ó $-P(O)(OH)_2$;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, ó tioalquilo;

A es un anillo de arilo, heteroarilo, ó heterociclilo, opcionalmente fusionado con un anillo de fenilo, en el entendido de que el anillo de heterociclilo se une al grupo carbonilo por medio de un átomo de carbono del anillo;

B es un anillo de arilo ó heteroarilo;

D es heteroarilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, ó $-C(O)NR^{80}R^{81}$ (en donde R^{80} y R^{81} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, heteroarilo, ó heteroarilo opcionalmente sustituido);

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) amino, alquilamino, o dialquilamino;

(b) acilamino;

(c) heterociclilo opcionalmente sustituido;

(d) arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos;

(e) heteroalquilo;

(f) heteroalquenilo;

(g) heteroalquinilo;

(h) heteroalcoxilo;

(i) heteroalquilamino;

(j) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(k) heterociclil-alquenilo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquinilo opcionalmente sustituido;

(m) heterociclil-alcoxilo o heterocicliloxilo opcionalmente sustituidos;

(n) heterociclil-alquil-amino opcionalmente sustituido;

(o) heterociclil-alquilcarbonilo opcionalmente sustituido;

(p) heteroalquil-carbonilo;

(q) $-NHSO_2R^6$, en donde R^6 es alquilo, heteroarilo, ó heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(r) $-NHSO_2NR^7R^8$, en donde R^7 y R^8 son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(s) -Y-(alquileno)-R^9, en donde: Y es un enlace individual, -O-, -NH-, ó $-S(O)_n-$ (en donde n es un entero de 0 a 2); y R^9 es ciano, heteroarilo opcionalmente sustituido, -COOH, $-COR^{10}$, $-COOR^{11}$, $-CONR^{12}R^{13}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-NHSO_2R^{17}$, ó $-NHSO_2NR^{18}R^{19}$, en donde R^{10} es alquilo ó heterociclo opcionalmente sustituido, R^{11} es alquilo, y R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} son,

independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(t) $-C(=NR^{20})(NR^{21}R^{22})$, en donde R^{20}, R^{21}, y R^{22} representan independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxilo, ó R^{20} y R^{21} son juntos $-(CH_2)_n-$, en donde n es 2 ó 3, y R^{22} es hidrógeno o alquilo;

(u) $-NHC(X)NR^{23}R^{24}$, en donde X es -O- ó -S-, y R^{23} y R^{24} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(v) $-CONR^{25}R^{26}$, en donde R^{25} y R^{26} representan independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, o heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, ó R^{25} y R^{26}, junto con el nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido;

(w) $-S(O)_nR^{27}$, en donde n es un entero de 0 a 2, y R^{27} es alquilo, heteroalquilo, heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, ó $-NR^{28}R^{29}$, en donde R^{28} y R^{29} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(x) cicloalquil-alquilo, cicloalquil-alquenilo, y cicloalquinil-alquinilo, todos opcionalmente sustituidos con alquilo, halógeno, hidroxilo, o amino;

(y) arilamino-alquileno o heteroaril-amino-alquileno;

(z) Z-alquileno-$NR^{30}R^{31}$ ó Z-alquileno-OR^{32},

en donde Z es -NH, -N(alquilo inferior)-, u -O-, y R^{30}, R^{31}, y R^{32} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(aa) -OC(O)-alquileno-CO_2H u -OC(O)-NR'R" (en donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo); y

(bb) heteroaril-alquenileno o heteroaril-alquinileno;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo;

(d) alcoxilo; y

(e) hidroxilo;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo;

(d) haloalquilo;

(e) tioalquilo;

(f) hidroxilo;

(g) amino;

(h) alquilamino;

(i) dialquilamino;

(j) heteroalquilo;

(k) heterociclo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(m) heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido;

(n) alquilsulfonilo;

(o) aminosulfonilo, mono-alquil-amino-sulfonilo, ó dialquil-amino-sulfonilo;

(p) heteroalcoxilo; y

(q) carboxilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo; y

(d) alcoxilo;

profármacos, isómeros individuales, mezclas de isómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad, los compuestos son aquellos en donde:

R^1 es hidrógeno ó acilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo;

A es un anillo de arilo ó heteroarilo.

En otra modalidad, los compuestos son aquellos en donde:

R^1 es hidrógeno, acilo, ó $-P(O)(OH)_2$;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, ó tioalquilo;

A es un anillo de arilo, heteroarilo, ó heterociclilo opcionalmente fusionado con un anillo de fenilo, en el entendido de que el anillo de heterociclilo se une al grupo carbonilo por medio de un átomo de carbono del anillo;

B es un anillo de arilo ó heteroarilo;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) amino, alquilamino, o dialquil-amino;

(b) acilamino;

(c) heterociclo opcionalmente sustituido;

(d) heteroarilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo, o alcoxilo;

(e) heteroalquilo;

(f) heteroalquenilo;

(g) heteroalquinilo;

(h) heteroalcoxilo;

(i) heteroalquil-amino;

(j) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(k) heterociclil-alquenilo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquinilo opcionalmente sustituido;

(m) heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido;

(n) heterociclil-alquil-amino opcionalmente sustituido;

(o) heterociclil-alquilcarbonilo opcionalmente sustituido;

(p) heteroalquil-carbonilo;

(q) $-NHSO_2R^6$, en donde R^6 es alquilo, heteroarilo, ó heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(r) $-NHSO_2NR^7R^8$, en donde R^7 y R^8 son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(s) -Y-(alquileno)-R^9, en donde: Y es un enlace individual, -O-, -NH-, ó $-S(O)_n-$ (en donde n es un entero de 0 a 2); y R^9 es ciano, heteroarilo, -COOH, $-COR^{10}$, $-COOR^{11}$, $-CONR^{12}R^{13}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-NHSO_2R^{17}$, ó $-NHSO_2NR^{18}R^{19}$, en donde R^{10} es alquilo ó heterociclo opcionalmente sustituido, R^{11} es alquilo, y R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(t) $-C(=NR^{20})(NR^{21}R^{22})$, en donde R^{20}, R^{21}, y R^{22} representan independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxilo, ó R^{20} y R^{21} son juntos $-(CH_2)_n-$, en donde n es 2 ó 3, y R^{22} es hidrógeno o alquilo;

(u) $-NHC(X)NR^{23}R^{24}$, en donde X es -O- ó -S-,

y R^{23} y R^{24} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(v) $-CONR^{25}R^{26}$, en donde R^{25} y R^{26} representan independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, o heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, ó R^{25} y R^{26}, junto con el nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido;

(w) $-S(O)_nR^{27}$, en donde n es un entero de 0 a 2, y R^{27} es alquilo, heteroalquilo, heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, ó $-NR^{28}R^{29}$, en donde R^{28} y R^{29} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo; y

(d) alcoxilo;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo;

(d) haloalquilo;

(e) tioalquilo;

(f) hidroxilo;

(g) amino;

(h) alquilamino;

(i) dialquilamino;

(j) heteroalquilo;

(k) heterociclo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido; y

(m) heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo; y

(d) alcoxilo.

En otra modalidad, los compuestos son aquellos en donde R^3 es:

(a) heterociclilo opcionalmente sustituido;

(b) arilo ó heteroarilo, ambos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo, amino, alcoxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, SO_2R' (en donde R' es alquilo), u $-O_2NHR'R''$ (en donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo);

(c) heteroalquilo;

(d) heteroalquenilo;

(e) heteroalquil-amino;

(f) heteroalcoxilo;

(g) heterociclil-alquilo ó heterocicliloxilo opcionalmente sustituidos;

(h) heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido;

(i) heterociclil-alquinilo opcionalmente sustituido;

(j) heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido;

(k) heterociclil-alquil-amino opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquil-carbonilo opcionalmente sustituido;

(s) -Y-(alquileno)-R^9, en donde Y es un enlace individual, -O ó -NH-, y R^9 es heteroarilo opcionalmente sustituido, $-CONR^{12}R^{13}$, SO_2R^{14}, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-NHSO_2R^{17}$, ó $-NHSO_2NR^{18}R^{19}$, en donde R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} son, independientemente unos de otros, heteroalquilo; hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(x) cicloalquil-alquilo, cicloalquil-alquenilo, y cicloalquil-alquinilo, todos opcionalmente sustituidos con alquilo, halógeno, hidroxilo, ó amino;

(m) arilamino-alquileno ó heteroaril-amino-alquileno; ó

(n) Z-alquileno-$NR^{30}R^{31}$, en donde Z es -NH-, -N(alquilo)-, u -O-, y R^{30} y R^{31} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo.

En todavía otra modalidad, los compuestos son

aquellos en donde R^1 y R^2 son hidrógeno, y B es fenilo. En una modalidad adicional, los compuestos son aquellos en donde R^4 es hidrógeno y R^5 es halógeno o alquilo. En otra modalidad, los compuestos son aquellos en donde R^5 es cloro, flúor, o metilo, y R^6 es hidrógeno, cloro, flúor, metilo, ó metoxilo. En otra modalidad, los compuestos son aquellos en donde R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido.

En todavía otra modalidad, los compuestos son aquellos en donde R^3 es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, N-oxido-piridin-2-ilo, N-oxido-piridin-3-ilo, N-oxido-piridin-4-ilo, ó piridon-2-ilo, todos opcionalmente sustituidos. En una modalidad adicional, los compuestos son aquellos en donde R^3 está en la posición 3. En todavía otra modalidad, los compuestos son aquellos en donde R^5 es 4-F ó 2-Me, y R^6 es hidrógeno. En otra modalidad, los compuestos son aquellos en donde R^3 es fenilo opcionalmente sustituido.

En una modalidad adicional, los compuestos son aquellos en donde R^3 es 3-sulfamoil-fenilo, 3-metil-sulfonil-fenilo, 3-carboxi-fenilo, ó 3-etoxi-carbonil-fenilo. En todavía otra modalidad, los compuestos son aquellos en donde R^5 es 4-F, y R^6 es hidrógeno.

En otra modalidad, los compuestos son aquellos en donde R^3 es:

(a) heteroalquilo;

(b) heteroalcoxilo;

(c) heteroalquil-amino;

(d) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(e) heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido;

(f) heterociclil-alquil-amino opcionalmente sustituido;

(g) Y-(alquileno)-R^9, en donde Y es un enlace individual, -O-, ó -NH-, y R^9 es heteroarilo opcionalmente sustituido, $-CONR^{12}R^{13}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-NHSO_2R^{17}$, ó $-NHSO_2NR^{18}R^{19}$, en donde R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo; o

(h) Z-alquileno-$NR^{30}R^{31}$, en donde Z es -NH-, -N(alquilo)- u -O-, y R^{30} y R^{31} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, ó heteroalquilo.

En una modalidad adicional, los compuestos son aquellos en donde R^3 es heteroalquilo. En otra modalidad, los compuestos son aquéllos en donde R^3 está en la posición 3 y se selecciona a partir del grupo que consiste en 2-dimetil-amino-etilo, 3-dimetil-amino-propilo, 4-dimetil-amino-butilo, 2-dimetil-amino-etil-amino, 3-dimetil-amino-propilo, hidroxi-metilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxi-3-metil-1-butilo, ó 3-hidroxi-butilo. En todavía otra modalidad, los compuestos son aquéllos en donde R^5 es 2-F, y R^6 es 4-F.

En todavía otra modalidad, los compuestos son aquéllos en donde R^5 es -2Me, y R^6 es hidrógeno. En una

modalidad adicional, los compuestos son aquéllos en donde R^8 es heteroalcoxilo ó heteroalquil-amino. En todavía otra modalidad, los compuestos son aquéllos en donde R^3 está en la posición 3 y se selecciona a partir del grupo que consiste en 3-dimetil-amino-propoxilo, 2-dimetil-amino-etoxilo, 2-hidroxi-etoxilo, 2,3-dihidroxi-propoxilo, 2-dimetil-amino-etil-amino, y 3-dimetil-amino-propil-amino.

En todavía otra modalidad, los compuestos son aquellos en donde R^3 es heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido, o heterociclil-alquil-amino opcionalmente sustituido. En todavía otra modalidad, los compuestos son aquellos en donde R^3 está en la posición 3 y se selecciona a partir del grupo que consiste en 3-(morfolin-4-il)-propoxilo, 2-(morfolin-4-il)-etoxilo, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxilo, 3-(morfolin-4-il)-propilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, 4-(morfolin-4-il)-butilo, 3-(morfolin-4-il)-propil-amino, 2-(morfolin-4-il)-etil-amino, 4-hidroxi-piperidinil-metilo, 2-(S,S-dioxotiamorfolin-4-il)-etilo, 3-(S,S-dioxo-tiamorfolin-4-il)-propilo, y N-metil-piperazinil-metilo.

En una modalidad adicional, los compuestos son aquéllos en donde R^3 es -Y-(alquileno)-R^8, en donde Y es un enlace individual, -O-, ó -NH-, y R^8 es heteroarilo opcionalmente sustituido, $-CONR^{12}R^{13}$, SO_2R^{14}, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-NHSO_2R^{17}$, ó $-NHSO_2NR^{18}R^{19}$, en donde R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15},

R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo. En una modalidad adicional, los compuestos son aquellos en donde Y es un enlace individual, y R^9 es $-SO_2R^{14}$ ó $-SO_2NR^{15}R^{16}$.

En una modalidad adicional, los compuestos son aquéllos en donde R^3 es 5-metil-sulfonil-etilo, ó sulfamoil-etilo.

También se proporciona en la presente un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en 5-amino-1-(4-fluoro-fenil)-4-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)-benzoil]-pirazol, 5-amino-1-(2,4-difluoro-fenil)-4-[3-(3-morfolin-4-ilpropil)-benzoil]-pirazol, 5-amino-4-(3-amino-benzoil)-1-(4-fluoro-fenil)-pirazol, 5-amino-1-(4-fluoro-fenil)-4-[3-(3-morfolin-4-ilpropil)-benzoil]-pirazol, 5-amino-4-[3-(2-amino-sulfonil-etenil)-benzoil]-1-(4-fluoro-fenil)-pirazol, 5-amino-4-(3-acetil-amino-benzoil)-1-fenil-pirazol, 5-amino-4-[3-(2-amino-etil)-benzoil]-1-(4-fluoro-fenil)-pirazol, 5-amino-1-(4-fluoro-fenil)-4-[3-(3-morfolin-4-ilpropil-amino)-benzoil]-pirazol, 5-amino-4-[3-(2-amino-sulfonil-etil)-benzoil]-1-(4-fluoro-fenil)-pirazol, y 5-amino-1-(4-fluoro-fenil)-4-(3-piridin-3-ilbenzoil)-pirazol.

También se proporciona en la presente un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en: 5-amino-1-(2-metil-fenil)-4-[3-piridin-3-il)-benzoil]-pirazol, 5-amino-1-(2-metil-fenil)-4-[3-(N-oxido-piridin-3-il)-benzoil]-

pirazol, 5-amino-4-[3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benzoil]-1-(4-fluoro-fenil)-pirazol, 5-amino-4-[3-(1,2-dihidroxi-etil)-benzoil]-1-(4-fluoro-fenil)-pirazol, 5-amino-1-(4-fluoro-fenil)-4-[3-(sulfamoil-benzoil]-pirazol, 5-amino-1-(4-fluoro-fenil)-4-[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-benzoil]-pirazol, 5-amino-1-(4-fluoro-fenil)-4-[3-(2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil)-benzoil]-pirazol, 5-amino-4-[3-(2-metil-sulfonil-etil)-benzoil]-1-(4-fluoro-fenil)-pirazol, y 5-amino-1-(2,4-difluoro-fenil)-4-[3-(2-hidroxi-etil-sulfonil)-benzoil]-pirazol.

Además se proporciona en la presente un compuesto seleccionado a partir de 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-metoxi-4-metil-benzamida; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil-benzamida; ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; ácido 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-4-metil-benzoico; 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-fenil-metanona; 3-[5-amino-4-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-{5-amino-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; y 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

También se proporciona en la presente un compuesto seleccionado a partir de 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-metoxi-4-metil-benzamida; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil-benzamida; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-fenil-metanona; 3-[5-amino-4-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-{5-amino-4-{3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-

ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; ó 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

También se proporciona un compuesto seleccionado a partir de:

3-{5-amino-4-[3-(2-dimetil-amino-etil-carbamoil)-benzoil]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-hidrazino-carbonil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-ciclohexan-carbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-ciclopentan-carbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-fenil-acetil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-etil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; y

3-[5-amino-4-(3-isopropil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

También se proporciona un compuesto seleccionado a partir de:

etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

3-(5-amino-4-ciclopentan-carbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-hidrazino-carbonil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

3-(5-amino-4-ciclohexan-carbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; y

ciclohexil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

También se proporciona un compuesto seleccionado a partir de:

amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-sulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metan-sulfonil-1H-pirazol-4-carboxílico;

etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-

metil-fenil)-3-metil-sulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico;
etil-éster del ácido 5-amino-3-[(3-cloro-bencil-carbamoil)-metoxi]-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
3-[5-amino-4-benzoil-3-(piperidin-4-iloxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
3-(5-amino-4-benzoil-3-metan-sulfonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
3-(5-amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico;
terbutil-éster del ácido 4-[5-amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;
3-(5-amino-4-benzoil-3-metil-sulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; y
3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-metoxi-etoxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

También se proporciona un compuesto seleccionado a partir de:
3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-metoxi-4-metil-benzamida;
3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil-benzamida;

ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico;

3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

ácido 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-4-metil-benzoico;

3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

{5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-fenil-metanona;

3-[5-amino-4-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-hidroxi-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-ciclohexan-carbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-ciclopentan-carbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-fenil-acetil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-isopropil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(2-dimetil-amino-etil-carbamoil)-benzoil]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-etil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-metil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-ciclopropil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-ciclopentil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(morfolin-4-carbonil)-benzoil]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(ciclopropil-metil-carbamoil)-benzoil]-

imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-benzoil-3-etoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-metoxi-etoxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-benciloxi-etoxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

terbutil-éster del ácido 4-[5-amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

3-[5-amino-4-benzoil-3-(piperidin-4-iloxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida, sal de trifluoroacetato;

3-(5-amino-4-benzoil-3-metil-sulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-benzoil-3-metan-sulfonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-sulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metan-sulfonil-1H-pirazol-4-carboxílico; y

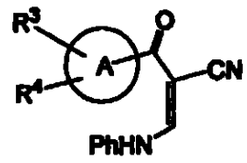
etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-

metil-fenil)-3-metil-sulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico.

C. Preparación de los Compuestos

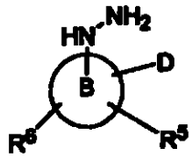
También se proporciona en la presente un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I), cuyo proceso involucra los pasos de:

(i) hacer reaccionar un 2-ceto-3-fenil-amino-acrilonitrilo de la Fórmula 1:



1

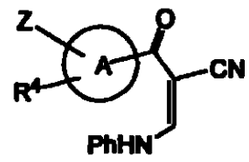
con una hidrazina de la Fórmula 2:



2

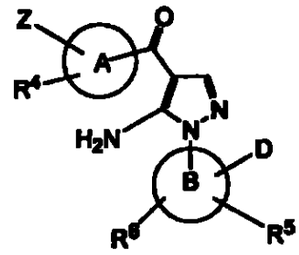
en donde R^3, R^4, R^5, y R^6 son como se definen en la presente, para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I), en donde R^1 es hidrógeno; ó

(ii) hacer reaccionar un 2-ceto-3-fenil-amino-acrilonitrilo de la Fórmula 3:



3

en donde Z es hidroxilo, nitro, o un grupo halógeno, y R^4 es como se define en la presente, con una hidrazina de la Fórmula 2 para proporcionar un compuesto de la Fórmula 4:



4

seguido por la conversión del grupo Z hasta el grupo R^3 deseado, para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I) en donde R^1 es hidrógeno;

(iii) opcionalmente modificar cualquiera de los grupos R^1, R^3, R', R^5, ó R^6;

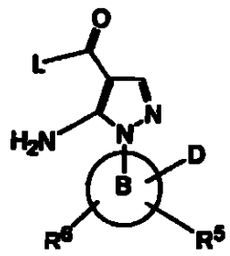
(iv) opcionalmente convertir el compuesto de la Fórmula (I) preparado en los pasos (i), (ii), ó (iii) anteriores, hasta la sal de adición de ácido correspondiente, mediante su tratamiento con un ácido;

(v) opcionalmente convertir el compuesto de la Fórmula (I) preparado en los pasos (i), (ii), ó (iii) anteriores,

hasta la base libre correspondiente, mediante su tratamiento con una base; y

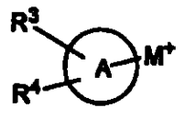
(vi) opcionalmente separar una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de la Fórmula (I) preparado en los pasos (i)-(v) anteriores, para dar un solo estereoisómero.

También se proporciona en la presente un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I), cuyo proceso involucra hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula 5:



5

en donde R^6 y R^8 son como se definen en la presente, y L es un grupo saliente, bajo condiciones de reacción de desplazamiento organometálico, incluyendo, pero no limitándose a, halógeno, pseudo-halógeno, ariloxilo, perfluoroariloxilo, N-alcoxi-amino, incluyendo N-metoxi-amino, con un reactivo organometálico de la Fórmula:



en donde R^3 y R^4 son como se definen en la

presente, y M es una fracción metálica, incluyendo, pero no limitándose a, un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, y un metal de transición, tal como Li, K, y Mg, para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I) en donde R^1 es hidrógeno;

(ii) opcionalmente modificar cualquiera de los grupos R^1, R^3, R^4, R^5, ó R^6;

(iii) opcionalmente convertir el compuesto de la Fórmula (I) preparado en los pasos (i) ó (ii) anteriores, hasta la sal de adición de ácido correspondiente, mediante su tratamiento con un ácido;

(iv) opcionalmente convertir el compuesto de la Fórmula (I) preparado en los pasos (i) ó (ii) anteriores, hasta la base libre correspondiente, mediante su tratamiento con una base; y opcionalmente separar una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de la Fórmula (I) preparado en los pasos (i) ó (iv) anteriores, para dar un solo estereoisómero.

Los compuestos dados a conocer en la presente son meramente de ejemplo, y un experto en la materia puede preparar fácilmente los compuestos de la misma manera que se da a conocer en la presente, empleando métodos bien conocidos de síntesis química, incluyendo métodos similares a los ejemplificados en la presente.

Los compuestos proporcionados en la presente se pueden preparar en general de acuerdo con los siguientes esquemas y el conocimiento de un experto en la materia. Se describen métodos sintéticos adicionales, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,376,527; 6,316,466, y 6,444,696, y en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Número WO 99/57101, cada una de las cuales se incorpora a la presente como referencia.

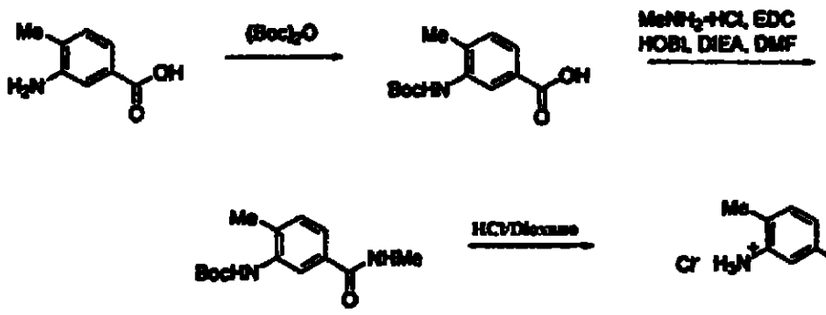
En adición a los documentos incorporados por referencia, damos a conocer los siguientes ejemplos no limitantes de los métodos útiles para la producción de los compuestos proporcionados en la presente (ver los Esquemas 1 a 8, más adelante).

Las aminas unidas a sistemas de anillo de arilo ó heteroarilo son útiles como intermediarios en la preparación de los compuestos proporcionados en la presente. Existen muchos métodos para la preparación de estos intermediarios, conocidos por un experto en el campo de la química orgánica. Varios métodos para preparar aminas útiles en la preparación de los compuestos proporcionados en la presente, se ilustran en los Esquemas 1 a 7.

La anilina sustituida del tipo (II) útil en la presente, se puede preparar a partir del ácido 3-amino-4-metil-benzoico comercialmente disponible, como se ilustra en

el Esquema 1, empleando métodos similares a los que se dan a conocer en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Número WO 02/40486. La anilina se protege mediante un grupo Boc. Esto es seguido por condensación con metil-amina, utilizando el agente de acoplamiento EDC y HOBt. El grupo Boc se remueve entonces mediante HCl en dioxano, para dar la anilina sustituida del tipo (II) deseada como una sal de clorhidrato.

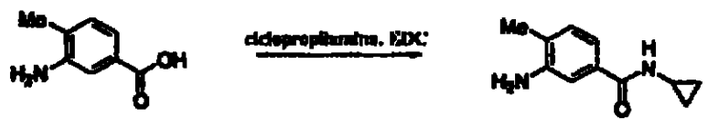
Esquema 1



(II)

Las anilinas sustituidas del tipo (III) útiles en la presente, se pueden preparar a partir del ácido 3-amino-4-metil-benzoico comercialmente disponible, como se ilustra en el Esquema 2. La condensación con ciclopropil-amina utilizando el agente de acoplamiento EDC, proporciona una anilina del tipo (III).

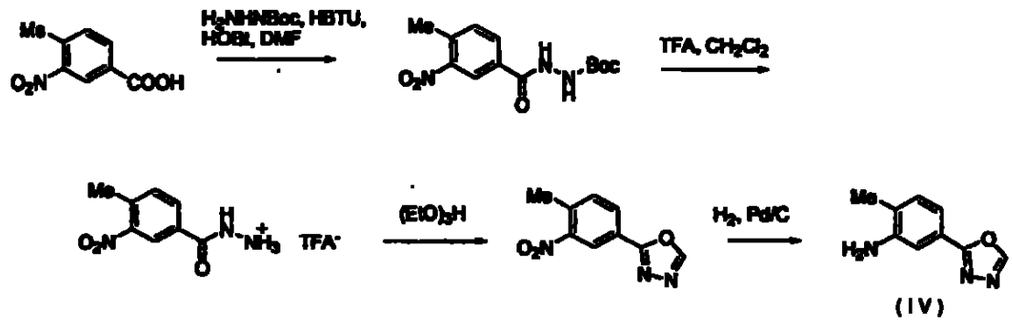
Esquema 2



(III)

Las anilinas sustituidas del tipo (IV) útiles en la presente, se pueden preparar a partir del ácido 4-metil-3-nitro-benzoico comercialmente disponible, como se ilustra en el Esquema 3, empleando métodos similares a los que se dan a conocer en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Número WO 03/033482. La condensación del ácido con terbutoxi-carbonil-hidrazida utilizando el agente de acoplamiento HBTU y HOBt, proporciona la acil-hidrazida protegida. La desprotección con TFA, seguida por condensación con el ortoformato de trietilo, produce el nitro-tolueno sustituido por oxadiazolilo. La hidrogenación del grupo nitro da la anilina deseada del tipo (IV).

Esquema 3

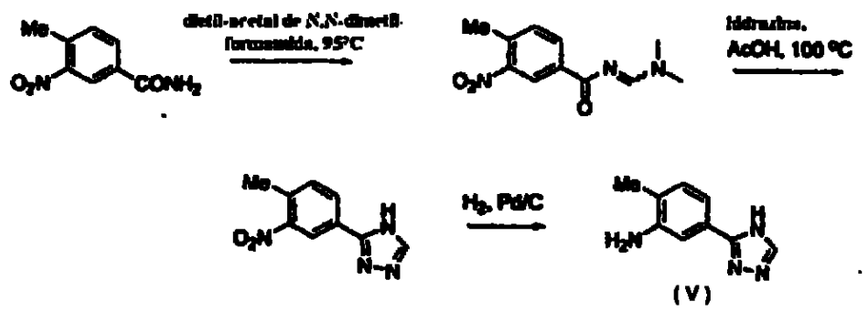


(IV)

Las anilinas sustituidas del tipo (V) útiles en la presente, se pueden preparar a partir de la 4-metil-3-nitro-

benzamida comercialmente disponible, como se ilustra en el Esquema 4, empleando los métodos descritos por Han y colaboradores, [*J. Med. Chem.*, 41, 2019-2028 (1998)]. La aril-carboxamida indicada se condensó con dietil-acetal de N,N-dimetil-formamida. Esto fue seguido por la reacción con hidrazina en ácido acético, para formar un nitro-tolueno sustituido por triazolilo. La hidrogenación del grupo nitro da la anilina deseada del tipo (V).

Esquema 4

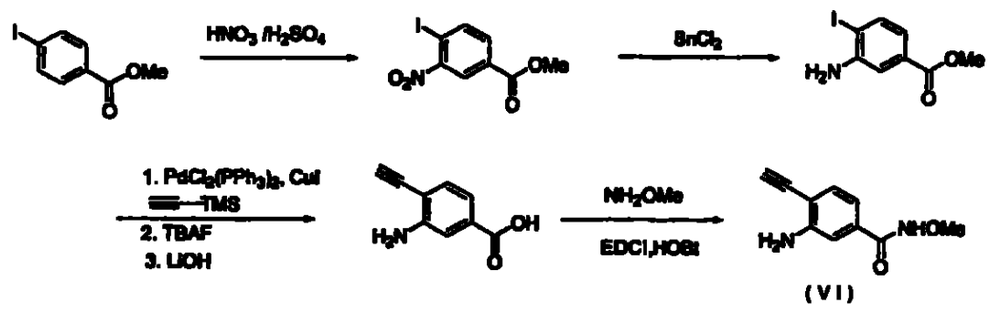


(V)

Las anilinas sustituidas del tipo (VI) útiles en la presente, se pueden preparar a partir del 4-yodo-benzoato de metilo comercialmente disponible, como se ilustra en el Esquema 5. La nitración de un precursor aromático, seguida por reducción del grupo nitro, produce la anilina. El acoplamiento catalizado por paladio con etinil-trimetil-silano, seguida por la desililación y saponificación, dan el ácido amino-benzoico sustituido por etinilo deseado. El acoplamiento con metoxiamina utilizando el agente de

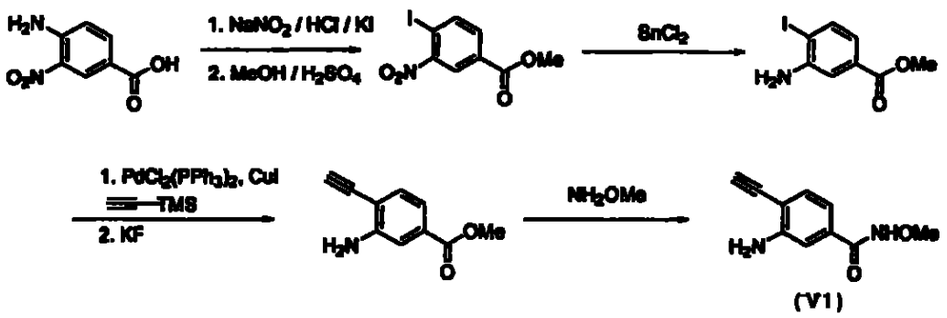
acoplamiento EDC, proporciona la anilina (VI) deseada. Ver, por ejemplo, *Eur. J. Org. Chem.* 4607 (2001).

Esquema 5



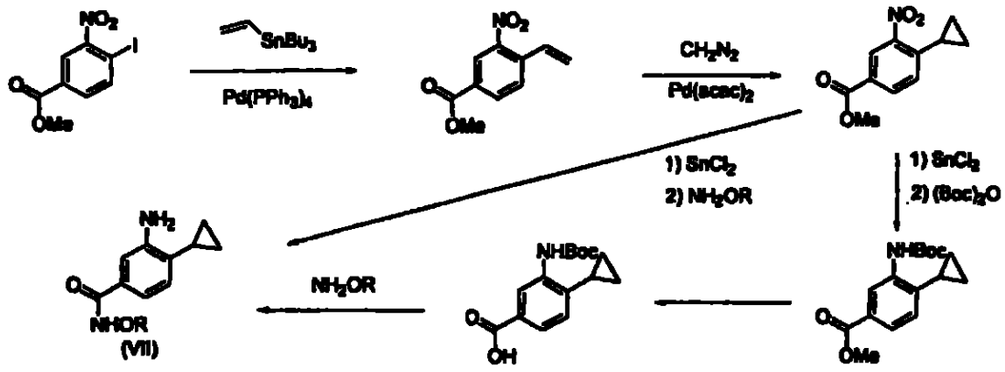
De una manera alternativa, se puede preparar una anilina sustituida del tipo (VI) útil en la presente, a partir del ácido 4-amino-3-nitro-benzoico, como se ilustra en el Esquema 6. La sustitución con yoduro de la sal de aril-diazonio, seguida por esterificación con metanol, dan el 4-yodo-3-nitro-benzoato de metilo. El grupo nitro se puede reducir mediante $SnCl_2$, para dar la anilina deseada. El acoplamiento catalizado por paladio con etinil-trimetil-silano, seguido por desililación y saponificación, producen el ácido amino-benzoico sustituido por etinilo. El acoplamiento con metoxi-amina utilizando el agente de acoplamiento EDC, proporciona la anilina (VI). Ver, por ejemplo, *Eur. J. Org. Chem.* 4607 (2001).

Esquema 6



Como se ilustra en el Esquema 7, las anilinas sustituidas del tipo (VII) útiles en la presente, se pueden preparar a partir del intermediario de 4-yodo-3-nitro-benzoato de metilo, el cual se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 6. El acoplamiento catalizado por paladio con vinil-tributil-estaño, seguido por la adición de carbeno al doble enlace de estireno resultante, dan el nitrobenzoato de metilo sustituido por ciclopropilo. La reducción del grupo nitro, seguida por protección con Boc y saponificación, dan el ácido 3-amino-4-ciclopropil-benzoico protegido. El acoplamiento con una alcoxi-amina utilizando el agente de acoplamiento EDC, proporciona la anilina (VII) deseada. Ver, por ejemplo, las Publicaciones de Solicitudes de Patentes Internacionales Números WO 02/092087 y WO 02/40486.

Esquema 7



Las hidrazinas unidas a los sistemas de anillo de arilo ó heteroarilo, son útiles como intermediarios en la presente. Existen muchos métodos para preparar estos intermediarios conocidos por un experto en el campo de la química orgánica. Un método para preparar algunas de las hidrazinas útiles en la presente se ilustra en el Esquema 8.

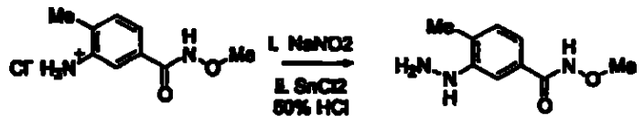
Las aril-hidrazinas del tipo (VIII) útiles en la presente, se pueden preparar a partir del clorhidrato de 3-amino-N-metoxi-4-metil-benzamida, que por sí mismo se puede preparar de acuerdo con los métodos dados a conocer en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 02/40486. A través de la formación de la sal de aril-diazonio y su reducción subsecuente mediante $SnCl_2$, se obtiene la hidrazina del tipo (VIII) deseada.

También, como se ilustra en el Esquema 8, las aril-hidrazinas del tipo (IX) útiles en la presente, se pueden preparar a partir de 3-amino-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,

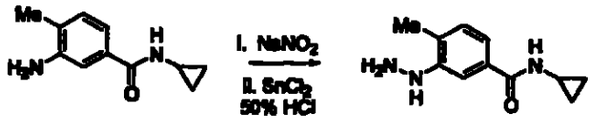
que por sí misma se puede preparar de acuerdo con los métodos ilustrados en el Esquema 2. A través de la formación de la sal de aril-diazonio y su reducción subsecuente mediante $SnCl_2$, se obtiene la hidrazina del tipo (IX) deseada.

De una manera similar, también se pueden preparar otras hidrazinas a partir de aminas, tales como las que se describen anteriormente en los Esquemas 1 a 7.

Esquema 8



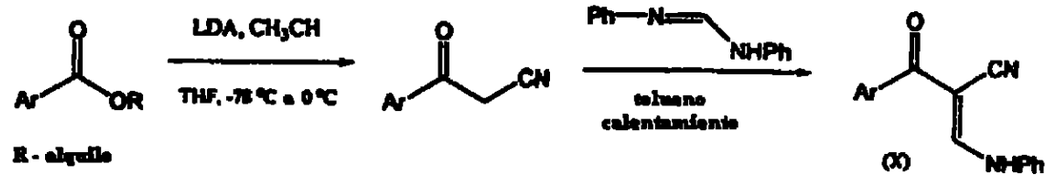
(VIII)



(IX)

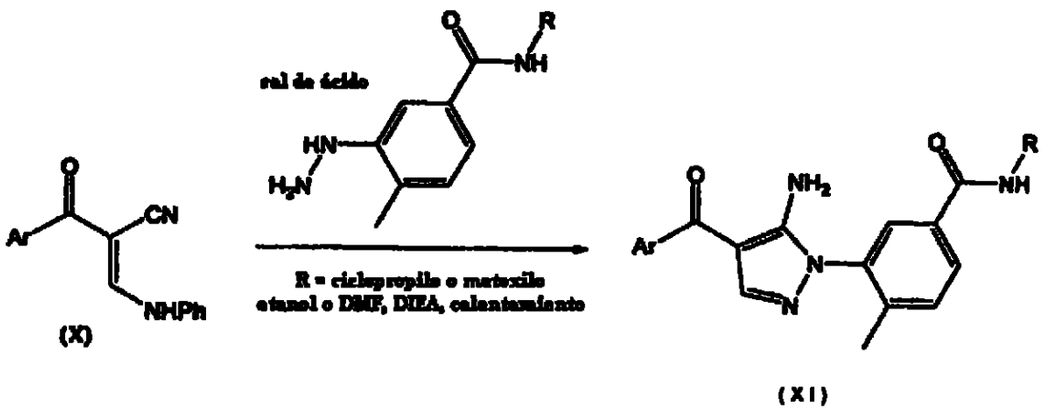
También, como se ilustra en el Esquema 9, los acrilonitrilos del tipo (X) útiles en la presente, se pueden preparar a partir de un aril-éster y acetonitrilo. El acetonitrilo se puede tratar con di-isopropil-amida de litio en tetrahidrofurano a -78°C, seguido por la adición del aril-éster, para dar el ariloil-acetonitrilo correspondiente. Luego se hace reaccionar este intermediario con N,N'-difenil-formamidina en un solvente, tal como tolueno a reflujo, para dar el acrilonitrilo correspondiente del tipo (X) deseado.

Esquema 9



También, como se ilustra en el Esquema 10, los amino-pirazoles del tipo (XI) útiles en la presente, se pueden preparar a partir de un acrilonitrilo del tipo (X), que por sí mismo se puede preparar de acuerdo con los métodos ilustrados en el Esquema 9, y las hidrazinas, tales como aquéllas del tipo (VIII) y (IX), que por sí mismas se pueden preparar de acuerdo con los métodos ilustrados en el Esquema 8. El acrilonitrilo y la hidrazina se calientan de 60°C a 100°C en un solvente, tal como N,N-dimetil-formamida ó etanol, para dar el aminopirazol del tipo (XI) deseado.

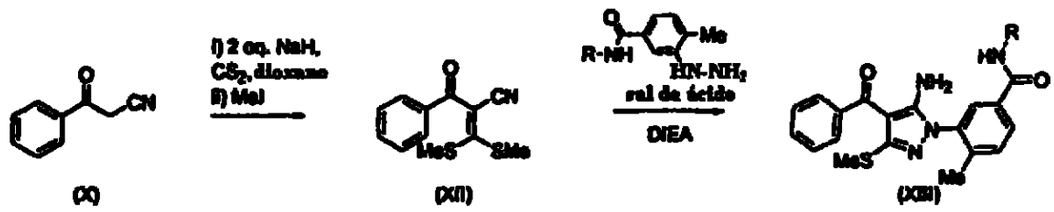
Esquema 10



También, como se ilustra en el Esquema 11, los aminopirazoles de tipo (XIII) útiles en la presente, se pueden

preparar a partir de un acrilonitrilo de tipo (XII), que por sí mismo se puede preparar mediante el tratamiento de un acrilonitrilo de tipo (X), preparado de acuerdo con los métodos ilustrados en el Esquema 9, con hidruro de sodio y disulfuro de carbono, seguido por su tratamiento con yodometano, y las hidrazinas, tales como aquéllas de tipo (VIII) y (IX), que por sí mismas se pueden preparar de acuerdo con los métodos ilustrados en el Esquema 8. El acrilonitrilo y la hidrazina se calientan de 60°C a 100°C en un solvente, tal como N,N-dimetil-formamida o etanol, para dar el aminopirazol de tipo (XIII) deseado.

Esquema 11

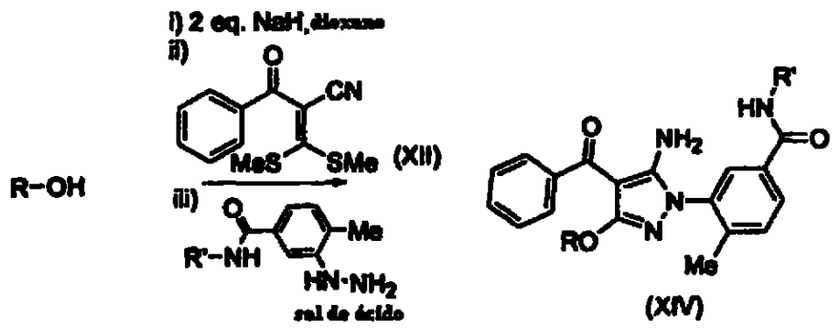


(X) (XII) (XIII)

También, como se ilustra en el Esquema 12, los aminopirazoles de tipo (XIV) útiles en la presente, se pueden preparar a partir de un acrilonitrilo de tipo (XII), que por sí mismo se puede preparar de acuerdo con los métodos ilustrados en el Esquema 11, y las hidrazinas tales como aquéllas de tipo (VIII) y (IX), que por sí mismas se pueden preparar de acuerdo con los métodos ilustrados en el

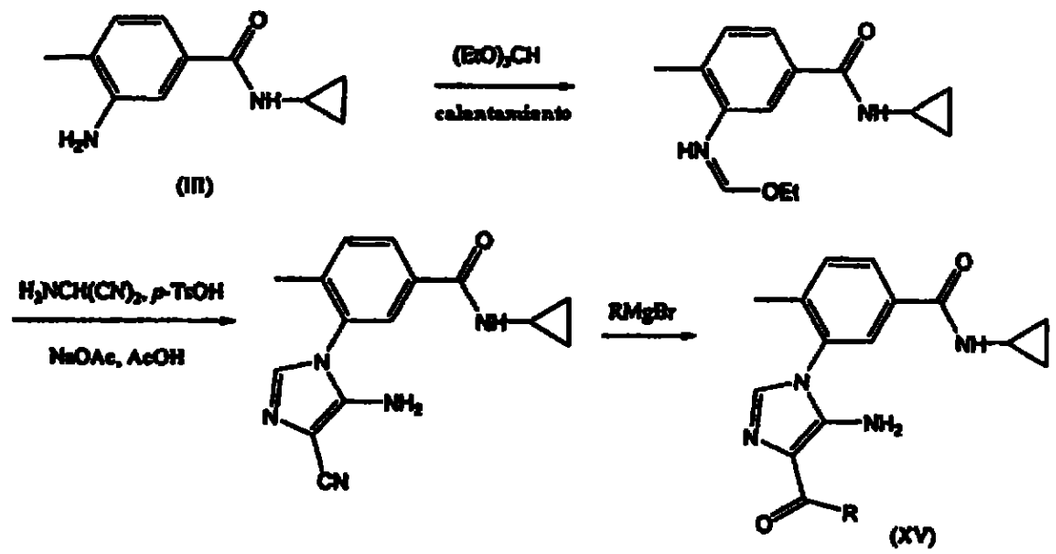
Esquema 8. El tratamiento de este intermediario (XII) con un alcóxido de alcohol antes del calentamiento de 60°C a 100°C con la hidrazina en un solvente, tal como N,N-dimetil-formamida ó etanol, da el aminopirazol de tipo (XIII) deseado.

Esquema 12



También, como se ilustra en el Esquema 13, los iminoimidazoles de tipo (XV) útiles en la presente, se pueden preparar a partir de las anilinas sustituidas de tipo (III),que por sí mismas se pueden preparar de acuerdo con los métodos ilustrados en el Esquema 2. La anilina se calienta en ortoformato de trietilo. Después de remover el solvente al vacío, el producto se hace reaccionar con t-toluen-sulfonato de amino-malononitrilo y acetato de sodio en ácido acético, para dar el intermediario de amino-ciano-imidazol. La reacción de este intermediario con un reactivo de Grignard da el amino-imidazol de tipo (XV) deseado.

Esquema 13



Los compuestos proporcionados en la presente se pueden preparar a partir de hidrazinas unidas a sistemas de anillo de arilo ó heteroarilo, empleando los métodos que se dan a conocer en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,316,466, 6,376,527, y 6,444,696.

Los métodos sintéticos adicionales útiles en la síntesis de los compuestos proporcionados en la presente, se dan a conocer en los siguientes, cuyas divulgaciones se incorporan a la presente como referencia en su totalidad:

1) J. Heterocyclic Chem. 17, 631 (1980).
2) Tetrahedron 55(48), 13703 (1999).
3) Patente Europea Número EP 0,713,876.
4) Chemische Berichte 126(10), 2317 (1993).
5) Journal of Organic Chem. 58(24), 6620 (1993).

6) Tetrahedron Letters 35, 3239 (1973).

7) Journal of Chemical Research, Sinopsis 1, 2 (1997).

8) Boletin de la Sociedad Química del Perú 53(3), 150 (1987).

9) Journal of the Chemical Society, Chemical Communications 2, 35 (1973).

10) Comptes Rendus des Seances de l'Academic des Sciences, Series C: Sciences Chimiques 274(20), 1703 (1972).

En la presente también se proporcionan compuestos preparados de acuerdo con un proceso dado a conocer en la presente.

D. Formulación de composiciones farmacéuticas.

En la presente también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en la presente. La composición se puede utilizar, por ejemplo, como un medicamento. La composición puede contener, por ejemplo, un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Una composición o medicamento proporcionado en la presente, se puede utilizar para el tratamiento, la prevención, o la disminución de uno o más síntomas de las enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38, incluyendo enfermedades inflamatorias.

Por consiguiente, en la presente se proporcionan

composiciones farmacéuticas capaces de tratar las condiciones asociadas con la quinasa p38, incluyendo condiciones mediadas por TNF-α, IL-1, y/o IL-8, como se describe en lo anterior. Las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos, como se describen en la presente, y se pueden formular, por ejemplo, mediante el empleo de vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservadores, estabilizantes, saborizantes, etcétera), de acuerdo con técnicas tales como las que se conocen bien en el campo de la formulación farmacéutica.

Los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar por cualquier medio adecuado para la condición que se vaya a tratar, lo cual puede depender de la necesidad de un tratamiento específico del sitio o una cantidad de fármaco que se vaya a suministrar. La administración tópica en general es útil para enfermedades relacionadas con la piel, y el tratamiento sistémico se utiliza en general para condiciones cancerosas o pre-cancerosas, aunque se contemplan otros modos de suministro. Por ejemplo, los compuestos se pueden suministrar oralmente, tal como en la forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, o formulaciones líquidas, incluyendo jarabes; tópicamente, tal

como en la forma de soluciones, suspensiones, geles, o ungüentos; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como mediante técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraesternal (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); nasalmente, tal como mediante rocío para inhalación; tópicamente, tal como en la forma de una crema o ungüento; rectalmente, tal como en la forma de supositorios; o liposomalmente. Se pueden administrar formulaciones de dosificación unitaria que contengan vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos se pueden administrar en una forma adecuada para su liberación inmediata o para su liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se puede lograr con composiciones farmacéuticas adecuadas, o en particular en el caso de la liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Las composiciones de ejemplo para la administración tópica incluyen un vehículo tópico, tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones de ejemplo para administración oral incluyen suspensiones, las cuales pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como un agente de

suspensión, metil-celulosa como un mejorador de viscosidad, y edulcorantes o agentes saborizantes, tales como los que se conocen en la técnica; y las tabletas de liberación inmediata, que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, difosfato de calcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa, y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluyentes, y lubricantes, tales como los que se conocen en la materia. Los compuestos de la invención también se pueden suministrar oralmente, mediante la administración sublingual y/o bucal, por ejemplo con tabletas moldeadas, comprimidas, o secadas por congelación. Las composiciones de ejemplo pueden incluir diluyentes de disolución rápida, tales como manitol, lactosa, sacarosa, y/o ciclodextrinas. En estas formulaciones también se incluyen excipientes de alto peso molecular, tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión mucosa, tal como hidroxi-propil-celulosa (HPC), hidroxi-propil-metil-celulosa (HPMC), carboxi-metil-celulosa de sodio (SCMC), y/o un copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación, tales como un copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). También se pueden agregar lubricantes, derrapantes, saborizantes, agentes colorantes, y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

Las composiciones de ejemplo para administración

nasal en aerosol o por inhalación incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de absorción para mejorar la absorción y/o la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes, tales como los que se conocen en este campo.

Las composiciones de ejemplo para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables, las cuales pueden contener, por ejemplo, diluyentes o solventes no tóxicos, parenteralmente aceptables adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio, u otros agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, incluyen mono- ó di-glicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Las composiciones de ejemplo para administración rectal incluyen supositorios, los cuales pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que sean sólidos a las temperaturas ordinarias, pero que se licuen y/o se disuelvan en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

La cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en la presente puede ser determinada por un experto ordinario en la materia, e incluye las cantidades de

dosificación de ejemplo para un mamífero de aproximadamente 0.05 a 100 miligramos/kilogramo de peso corporal del compuesto activo al día, que se pueden administrar en una sola dosis o en la forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier sujeto particular se pueden variar, y dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la severidad de la condición particular. Los sujetos para tratamiento incluyen animales, en general las especies de mamíferos, tales como seres humanos, y animales domésticos, tales como perros, gatos, caballos, y similares. Por consiguiente, cuando se utiliza el término "paciente" en la presente, este término pretende incluir a todos los sujetos, en particular a las especies de mamíferos, incluyendo seres humanos, que sean afectados por mediación de los niveles de la enzima p38.

También se proporciona, en una modalidad, un proceso para la fabricación de medicamentos, cuyo proceso involucra juntar un compuesto proporcionado en la presente

con un excipiente farmacéuticamente aceptable, y poner la mezcla en una forma de administración galénica.

E. Método de uso de los compuestos y de las composiciones

En una modalidad adicional, los compuestos proporcionados en la presente se pueden utilizar en el tratamiento, prevención, o disminución de uno o más síntomas de enfermedades inflamatorias. Un compuesto proporcionado en la presente se puede utilizar, en otra modalidad, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades inflamatorias.

Los compuestos proporcionados en la presente son inhibidores selectivos de la actividad de la quinasa p38, y en particular, las isoformas p38α y p38β. De conformidad con lo anterior, los compuestos proporcionados en la presente son útiles para el tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de la quinasa p38. Estas condiciones incluyen enfermedades en donde se modulen los niveles de citoquina como una consecuencia de la señalización intracelular por medio de p38, y en particular, enfermedades que estén asociadas con una sobre-producción de citoquinas IL-1, IL-4, IL-8, y TNF-α. En la presente se proporcionan métodos para el tratamiento de una enfermedad mediante la administración de un compuesto proporcionado en la presente, que inhiba la actividad de la quinasa p38. También en la presente se

proporcionan métodos para inhibir o demorar el establecimiento de una enfermedad o trastorno mediante la administración de un compuesto proporcionado en la presente. Los métodos proporcionados en la presente se pueden emplear para lograr una reducción completa o parcial de los síntomas de una enfermedad o de un estado de enfermedad, y/o para aliviar, disminuir, o aminorar, la enfermedad o el trastorno y/o sus síntomas. Cuando se hace referencia en la presente a la inhibición de "quinasa p38α/β", esto significa que se inhibe cualquiera de las quinasas p38α y/o p38β. Por consiguiente, la referencia a un valor IC_{50} para inhibir la quinasa p38α/β, significa que el compuesto tiene esta efectividad para inhibir cuando menos una o ambas quinasas p38α y p38β.

En vista de su actividad como inhibidores de la quinasa p38α/β, los compuestos proporcionados en la presente son útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con p38, incluyendo, pero no limitándose a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades virales.

De una manera más particular, las condiciones o enfermedades específicas que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación,

pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis crónica activa, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad del injerto contra el huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, tuberculosis, ateroesclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis rubella, sinovitis aguda, enfermedad de células-β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a infección, formación mieloide, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerativa, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis, y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de

Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico, y Shigellosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos, incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades virales, incluyendo infección aguda por hepatitis (incluyendo hepatitis A, hepatitis B, y hepatitis C), infección por VIH, y retinitis por CMV, SIDA, SARS, ARC, ó malignidad, y herpes; embolia, isquemia de miocardio, isquemia en ataques cardíacos con embolia, hiposia de órganos, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, acumulación de plaquetas inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, y condiciones asociadas con la sintasa-2 de endoperoxidasa de prostaglandina.

En adición, los inhibidores de p38 proporcionados en la presente inhiben la expresión de las proteínas pro-inflamatorias inducibles, tales como la sintasa-2 de endoperóxido de prostaglandina (COX-2), también referida como ciclo-oxigenasa-2 (COX-2). De conformidad con lo anterior, las condiciones asociadas con p38 adicionales incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer, dolor dental, y dolor por artritis. Los compuestos de la invención también se pueden utilizar para el tratamiento de

infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, pero no limitándose a, virus de anemia infecciosa equina; o infecciones por retrovirus, incluyendo virus de inmunodeficiencia de felinos, virus de inmunodeficiencia de bovinos, y virus de inmunodeficiencia de caninos. Cuando en la presente se utilizan los términos "condición asociada con p38" o "enfermedad o trastorno asociado con p38", cada uno pretende abarcar todas las condiciones identificadas anteriormente como si se repitieran a toda su longitud, así como a cualquier otra condición que sea afectada por la actividad de la quinasa p38.

Por consiguiente, en la presente se proporcionan métodos para el tratamiento de estas condiciones, los cuales involucran administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de cuando menos un compuesto proporcionado en la presente, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Los métodos para el tratamiento de las condiciones asociadas con la quinasa p38 pueden involucrar la administración de los compuestos proporcionados en la presente solos o en combinación unos con otros y/o con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de tales condiciones. Los ejemplos de estos otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfostina, CSAIDs, imidazo-[1,2-A]-quinoxalinas 4-sustituidas, como se dan a conocer en la

Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,200,750, y en S. Ceccarelli y colaboradores (1998) *European Journal of Medicinal Chemistry* 33:943-955; interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, y otros inmunosupresores; inhibidores de translocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG); fármacos anti-inflamatorios no esteroidales (NSAIDs), tales como ibuprofeno, celecoxib, y rofecoxib; esteroides, tales como prednisona o dexametasona; agentes antivirales, tales como abacavir; agentes anti-proliferativos, tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-α, tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF ó receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o Rapamune), ó sus derivados.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos proporcionados en la presente, se pueden utilizar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference (PDR), o como sea de otra manera determinado por un experto ordinario en la materia. En los métodos proporcionados en la presente, estos otros agentes terapéuticos se pueden administrar antes de, simultáneamente con, o en seguida de la administración de los compuestos de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran las modalidades de la presente, y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones. Las abreviaturas empleadas en los ejemplos se definen en seguida. Los compuestos de los ejemplos se identifican por el ejemplo y el paso en el que se preparan (por ejemplo, "1A" denota el compuesto del título del paso A del Ejemplo 1), o por el ejemplo solamente cuando el compuesto es el compuesto del título del ejemplo (por ejemplo, "2" denota el compuesto del título del Ejemplo 2).

Abreviaturas

Ph	=	Fenilo.
Bz	=	Bencilo.
t-Bu	=	Butilo terciario.
Me	=	Metilo.
Et	=	Etilo.
Pr	=	Propilo.
Iso-P ó i-Pr	=	Isopropilo.
MeOH	=	Metanol.
EtOH	=	Etanol.
EtOAc	=	Acetato de etilo.
Boc	=	Terbutiloxi-carbonilo.
CBZ	=	Carbobenciloxilo ó carbobenzoxilo ó benciloxi-carbonilo.
DCM ó CH_2Cl_2	=	Diclorometano.

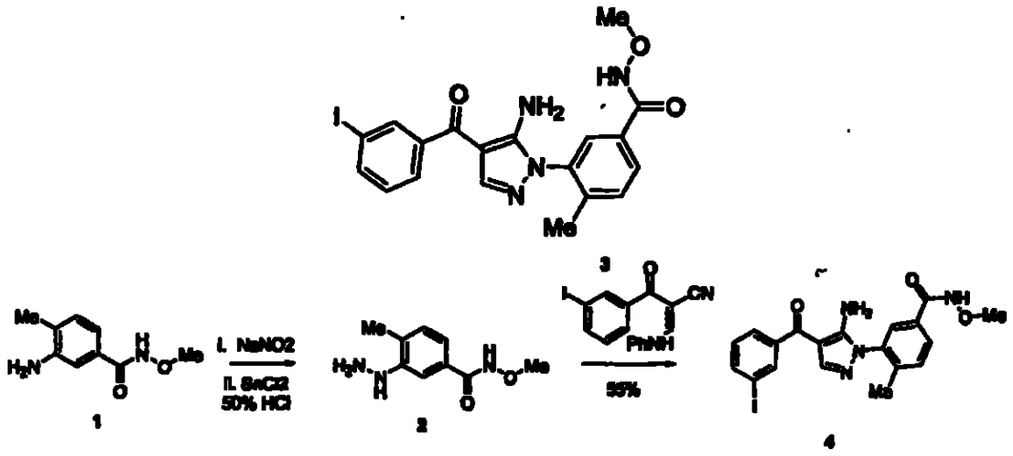
	DCE	=	1,2-dicloroetano.
	DMF	=	Dimetil-formamida.
	DMSO	=	Sulfóxido de dimetilo.
	TFA	=	Ácido trifluoroacético.
5	THF	=	Tetrahidrofurano.
	HATU	=	Hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzo-triazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio.
	KOH	=	Hidróxido de potasio.
	K_2CO_3	=	Carbonato de potasio.
10	$POCl_3$	=	Oxicloruro de fósforo.
	KOtBu	=	Terbutóxido de potasio.
	EDC ó EDCI	=	Clorhidrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida.
	DIPEA	=	Di-isopropil-etil-amina.
15	HOBt	=	Hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol.
	m-CPBA	=	Ácido m-cloroperbenzoico.
	NaH	=	Hidruro de sodio.
	NaOH	=	Hidróxido de sodio.
	$Na_2S_2O_3$	=	Tiosulfato de sodio.
20	Na_2SO_4	=	Sulfato de sodio.
	Pd	=	Paladio.
	Pd/C	=	Paladio sobre carbón.
	min	=	minuto(s).
	L	=	Litro.
25	mL	=	Mililitro.

µL	=	Microlitro.
g	=	gramo(s).
mg	=	miligramo(s).
mol	=	moles
mmol	=	milimoles
meq	=	miliequivalentes
RT ó rt	=	temperatura ambiente
t.ret. ó t_R	=	tiempo de retención en HPLC (minutos)
sat. ó sat'd	=	saturado

Métodos Generales: Los datos espectrales de masas es se obtuvieron en un espectrómetro de masas Thermo Finnigan LCQ Duo Ion Trap. En los Ejemplos: "HPLC (gradiente de 6 minutos)" se refiere a columna Keystone C18 Beta Basic, velocidad de flujo de 0.4 mililitros/minuto, elución de gradiente lineal de 6 minutos (solvente inicial %B = 0; solvente final %B = 100), solvente A: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0.025 por ciento; solvente B = H_2O + ácido trifluoroacético al 0.025 por ciento. "HPLC (gradiente de 4 minutos)" se refiere a columna Keystone C18 Beta Basic, velocidad de flujo de 0.5 mililitros/minuto, elución de gradiente lineal de 4 minutos (solvente inicial %B = 0; solvente final %B = 100), solvente A: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0.025 por ciento; solvente B = H_2O + ácido trifluoroacético al 0.025 por ciento.

EJEMPLO 1

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-metoxi-4-metil-benzamida



A. 3-hidrazino-N-metoxi-4-metil-benzamida

Se agregó HCl concentrado (5 mililitros) a una solución agitada de 3-amino-N-metoxi-4-metil-benzamida 1 (102 miligramos, 0.56 milimoles, preparación: Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 02/40486 A2, página 66) en agua (5 mililitros) a 0°C, seguido por la adición de nitrito de sodio (43 miligramos, 0.62 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos, luego se agregó una solución de cloruro de estaño(II) (241 miligramos, 1.27 milimoles) en HCl concentrado (1 mililitro), y la mezcla se agitó durante 1 hora, luego se dejó en reposo a -20°C durante 20 horas antes de calentarse a temperatura ambiente y se concentró para dar un sólido blanco. El sólido se trituró con etanol, los sólidos se filtraron, y el filtrado se

concentró para proporcionar la 3-hidrazino-N-metoxi-4-metil-benzamida 2 como un sólido blanco (486 miligramos), como una mezcla con sales de estaño y etanol, la cual se utilizó sin mayor purificación. HPLC (gradiente de 6 minutos) t_R 0.78 minutos; MS m/z 195.9 $[M+H]^+$.

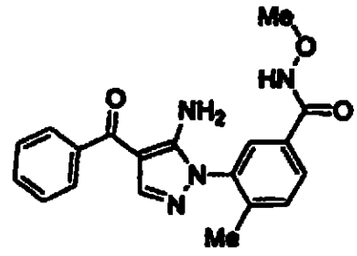
B. 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-metoxi-4-metil-benzamida

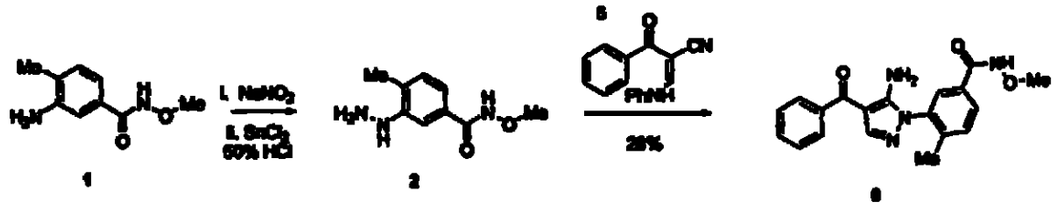
A una solución agitada de 3-hidrazino-N-metoxi-4-metil-benzamida 2 (116 miligramos, 0.14 milimoles estimados) en EtOH (10 mililitros) se agregó 2-(3-yodo-benzoil)-3-fenil-amino-acrilonitrilo (59 miligramos, 0.14 milimoles, preparación: Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 02/57101 A1, página 84), y la mezcla se calentó (temperatura del baño = 65°C a 70°C) durante 4 horas, cuando se agregó 3-hidrazino-N-metoxi-4-metil-benzamida 2 (80 miligramos, 0.11 milimoles) adicional, y la mezcla se calentó a la misma temperatura durante 27 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se volvió a disolver en EtOAc antes de lavarse con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para dar un semisólido crudo. Entonces la mezcla se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con EtOAc/hexanos 1:1 para remover las impurezas, y luego con EtOAc al 100 por ciento para dar la 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-metoxi-4-metil-benzamida 4 como un

sólido blanco (38 miligramos, 0.08 milimoles, 55 por ciento). HPLC (gradiente de 6 minutos), t_R 3.49 minutos; MS m/z 476.96 $[M+H]^+$; ^{1}H-RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0, 1H), 7.88 (d, J = 8.0, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0, 1H), 7.33 (t, J = 7.8, 1H), 5.02 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) ppm; ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 189.3, 154.3, 143.5, 143.3, 142.0, 138.3, 137.4, 133.5, 132.9, 132.0, 130.4, 128.8, 128.4, 104.8, 95.4, 64.8, 18.2 ppm.

EJEMPLO 2

Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil-benzamida



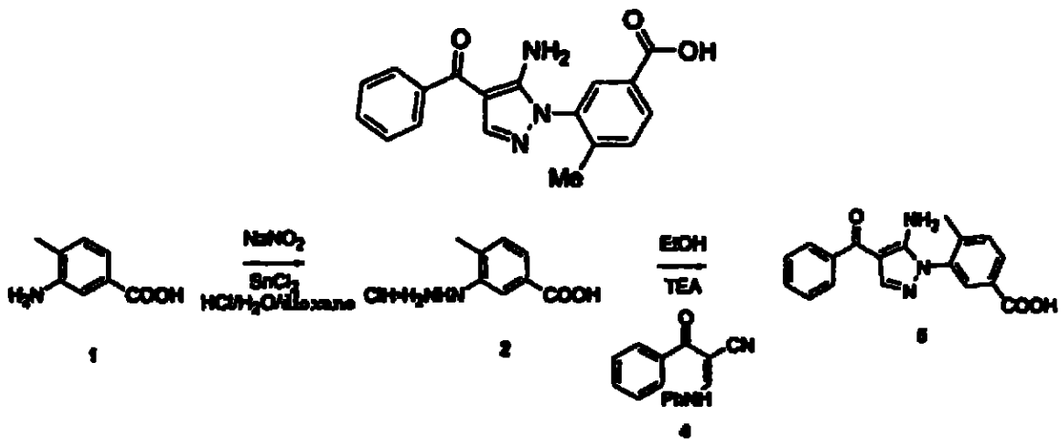


A una solución agitada de 3-amino-N-metoxi-4-metil-benzamida 1 (104 miligramos, 0.58 milimoles) en agua (2 mililitros) a 0°C se le agregó HCl concentrado (2 mililitros) seguido por la adición de nitrito de sodio (44 miligramos, 0.63 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos, luego se agregó una solución de cloruro

de estaño(II) (245 miligramos, 1.30 milimoles) en HCl concentrado (1 mililitro) y la mezcla se agitó durante 40 minutos, luego se dejó en reposo a -20°C durante 20 horas, antes de calentarse a temperatura ambiente y se concentró para dar un sólido blanco. El sólido se trituró con etanol, los sólidos se removieron, y se agregó 2-benzoil-3-fenilamino-acrilonitrilo **5** (144 miligramos, 0.58 milimoles, preparación: Grothaus, *J. Am. Chem. Soc.* 58, 1334 (1936)) y la mezcla se calentó (temperatura del baño = 65°C a 70°C) durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con EtOAc/hexanos 1:1 para remover las impurezas, luego con EtOAc al 100 por ciento, para dar la 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil-benzamida **6**, como un sólido blanco (41 miligramos, 0.12 milimoles, 28 por ciento). HPLC (gradiente de 4 minutos), t_R 1.93 minutos; MS m/z 351.1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO -d_6, 300 MHz) δ 11.88 (s, 1H, NH), 7.803 (m, 4H), 7.56 (m, 4H), 7.01 (s, 2H, NH_2), 3.32 (s, 3H), 2.162 (s, 3H) ppm; ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 187.6, 151.9, 141.2, 139.7, 139.6, 135.7, 131.4, 131.2, 130.9,128.5, 128.1, 127.8, 126.4, 102.6, 63.2, 17.2 ppm.

EJEMPLO 3

Preparación del ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico



A. Clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico

A una solución agitada del ácido 3-amino-4-metil-benzoico 1 (5.64 gramos, 31.2 milimoles, 10 equivalentes) en 100 mililitros de dioxano y 100 mililitros de agua a 0°C se le agregaron 100 mililitros de HCl concentrado, seguido por la adición en porciones de nitrito de sodio (2.82 gramos, 40.9 milimoles, 1.1 equivalentes), como un sólido a una velocidad para controlar el desprendimiento de gas y la espumación durante 45 minutos. Resultó una solución de color café transparente. Se disolvió el cloruro de estaño(II) anhidro (15.62 gramos, 83.7 milimoles, 2.25 equivalentes) en HCl concentrado (25 mililitros) y se agregó por goteo durante 25 minutos a 0°C. Después de 1 hora, el precipitado se filtró y se lavó con dioxanos, luego se secó al vacío para proporcionar el clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico 2 como un sólido bronceado (4.98 gramos, 66 por

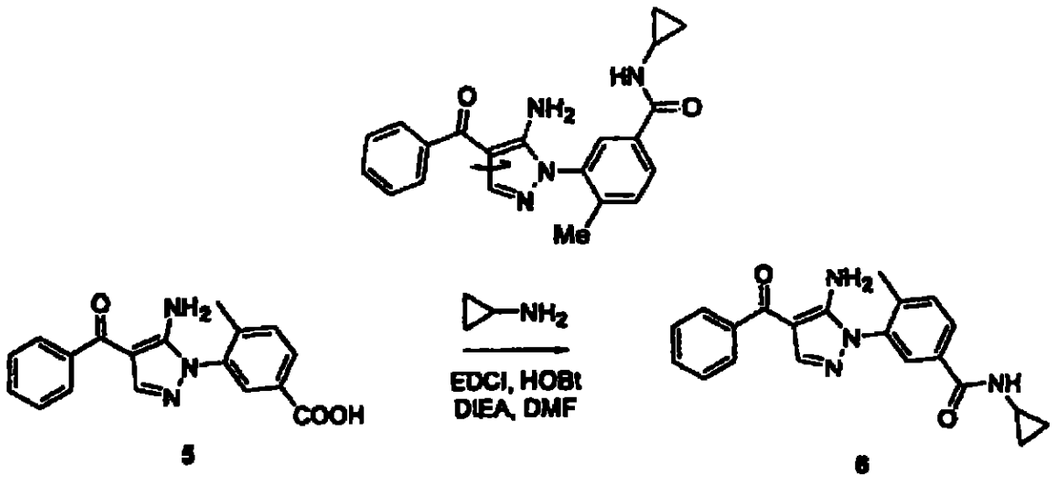
ciento): HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 0.97 minutos; MS m/z 167 $[M+H]^+$; ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H, COOH), 7.89 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.0, 1H), 3.38 (s, 3H, NHNH_2), 2.23 (s, 3H) ppm.

B. Ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico

A una solución agitada del clorhidrato de ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico 2 (242 miligramos, 1.19 milimoles, 1.0 equivalentes) en 25 mililitros de etanol, se le agregó el 2-benzoil-3-fenil-amino-acrilonitrilo 4 (296 miligramos, 1.19 milimoles, 10 equivalentes, preparación: Grothasu, Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 1334 (1936)) y trietil-amina (161 microlitros, 1.19 milimoles, 1.0 equivalentes), y la mezcla se calentó a 65°C. Todos los sólidos se disolvieron cuando la temperatura alcanzó los 65°C. Después de tres horas, la LC-MS indica el consumo de la hidrazina. Los sólidos se filtraron para proporcionar el ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico 5 (95 miligramos, 25 por ciento), como un sólido beige: HPLC (gradiente de 4 minutos), t_R 2.10 minutos; MS m/z 322 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d6, 300 MHz) δ 7.99 (d, J = 7.6, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.02 (s, 2H, NH_2), 2.18 (s, 3H) ppm; ^{13}C RMN (DMSO-d6, 75 MHz) δ 187.6, 166.3, 152.0, 141.3, 141.2, 139.6, 135.9, 131.6, 131.2, 130.1, 129.8, 128.6, 127.8, 102.6, 17.4 ppm.

EJEMPLO 4

Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



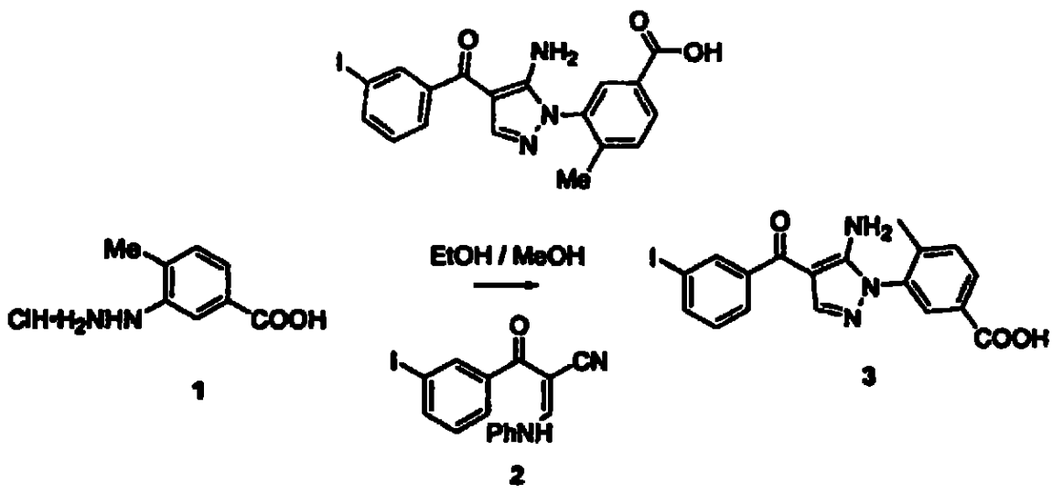
5 6

A una solución agitada de ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico 5 (Ejemplo 3, 700 miligramos, 2.18 milimoles, 1.0 equivalentes) en 30 mililitros de dimetil-formamida se le agregó EDCI (855 miligramos, 4.35 milimoles, 2.0 equivalentes), HOBt (589 miligramos, 4.35 milimoles, 2.0 equivalentes), y di-isopropil-etil-amina (1.59 mililitros, 8.71 milimoles, 4.0 equivalentes), y la solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente cuando se agregó la ciclopropil-amina (302 microlitros, 4.35 milimoles, 2.0 equivalentes), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (300 mililitros) y se lavó con agua (25 mililitros, 2 veces) y salmuera (25 mililitros), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía por evaporación

instantánea sobre gel de sílice eluido con EtOAc/MeOH 8/2 para proporcionar el producto como un aceite color café. El producto se purificó adicionalmente mediante trituración con EtOAc/hexanos/CH_2Cl_2 1/1/1, y se secó al vacío para proporcionar la 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida **6** (387 miligramos, 50 por ciento) como un polvo blanco: HPLC (gradiente de 4 minutos), t_R 2.11 minutos; MS m/z 361 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ 7.92 (d, J = 7.6, 1H), 7.81 (m, 4H), 7.54 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 0.80 (d, J = 5.7, 2H), 0.63 (s, 2 H) ppm; ^{13}C RMN (CD_3OD, 75MHz) δ 191.2, 170.1, 153.8, 143.3, 142.0, 141.1, 136.9, 134.8, 132.9, 132.7, 130.1, 129.7, 129.2, 128.1, 104.8, 24.1, 17.7, 6.6 ppm.

EJEMPLO 5

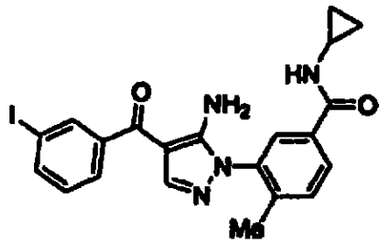
Preparación del ácido 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-4-metil-benzoico

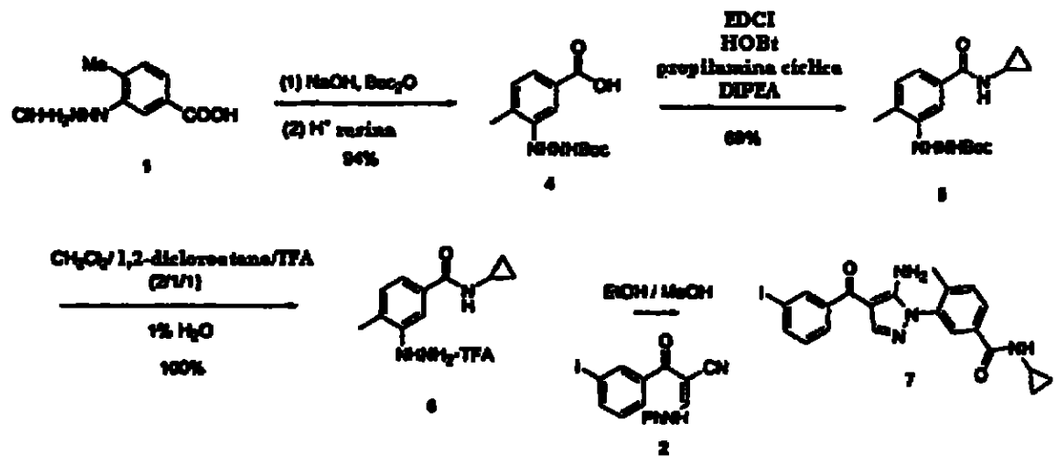


A una solución agitada del clorhidrato de ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico 1 (Ejemplo 3A, 314 miligramos, 1.54 milimoles, 1.0 equivalentes) en 50 mililitros de etanol y 5 mililitros de metanol se le agregó 2-(3-yodo-benzoil)-3-fenilamino-acrilonitrilo 2 (579 miligramos, 1.54 miligramos, preparación: Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 02/57101 A1, página 84). La mezcla se calentó a 75°C durante 18 horas. Los sólidos precipitados se recolectaron en un filtro de vidrio poroso y se lavaron con etanol para proporcionar el ácido 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-4-metil-benzoico 3 (153 miligramos, 22 por ciento) como un sólido blanco. MS m/z 448 $[M + H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.18 (s, 3H), 7.05 (bs, 2H), 7.34 (dd, $J_1 = J_2 = 7.7$ Hz), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.03 (m, 1H) ppm.

EJEMPLO 6

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida





A. Ácido 3-(N'-terbutoxi-carbonil-hidrazino)-4-metil-benzoico

Se disolvió el clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico 1 (Ejemplo 3A, 13 gramos, 64.5 milimoles) en dioxano (200 mililitros) y H_2O (100 mililitros). Se agregó NaOH (5.16 gramos de NaOH en 100 mililitros de H_2O, 2x64.5 milimoles) acuoso, seguido inmediatamente por la adición de $(Boc)_2O$ (15.5 gramos, 1.1x64.5 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró en un evaporador giratorio. Entonces se agregaron H_2O y CH_2Cl_2 (algo de MeOH). Se agregó H^+ agitando fuertemente para neutralizar la mezcla a un pH < 2. Se filtró y la resina se lavó con CH_2Cl_2 y MeOH. La capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (se agregó algo de MeOH) dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 (se agregó algo de EtOAc). La filtración y la concentración dieron el ácido 3-(N'-terbutoxi-carbonil-hidrazino)-4-metil-benzoico 4

(16 gramos, 94 por ciento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 5.76 (s, 1H), 7.14 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H) ppm.

B. Terbutil-éster del ácido N'-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-hidrazincarboxílico

Se disolvió el ácido 3-(N'-terbutoxi-carbonil-hidrazino)-4-metil-benzoico 4 (14 gramos, 52.6 milimoles) en dimetilformamida (250 mililitros). Se agregaron EDCI (20 gramos, 105.2 milimoles) y HOBt (16 gramos, 105.2 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó ciclopropil-amina (7.4 mililitros, 105.2 milimoles), seguida por DIPEA (37 mililitros, 4 x 52.6 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la concentración al vacío de la mezcla de reacción, se agregó H_2O. Entonces, la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl. Se secó sobre Na_2SO_4; la filtración y la concentración dieron un sólido blanco. El producto crudo se disolvió en CH_2Cl_2/MeOH, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/EtOAc, gradiente de 2/1 a 1/1), para dar el producto deseado. El producto se purificó adicionalmente mediante recristalización a partir de

EtOAc/CH_2Cl_2; el lavado de los sólidos recolectados con EtOAc dio el terbutil-éster del ácido N'-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-hidrazin-carboxílico 5 (11 gramos, 69 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.58 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 5.69 (bs, 1H), 6.17 (bs, 1H), 6.39 (brs, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.32 (s, 1H) ppm.

C. N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida, sal del ácido trifluoroacético

Se disolvió el terbutil-éster del ácido N'-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-hidrazin-carboxílico 5 en CH_2Cl_2/ácido trifluoroacético (2/1) con H_2O al 2 por ciento, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La concentración al vacío dio un jarabe. Se agregaron CH_2Cl_2 y tolueno, y la concentración al vacío nuevamente dio la N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida, sal del ácido trifluoroacético 6, como un sólido blanco. (Rendimiento: 100 por ciento). MS m/z 206 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 0.68 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.36 (bs, 2H) ppm.

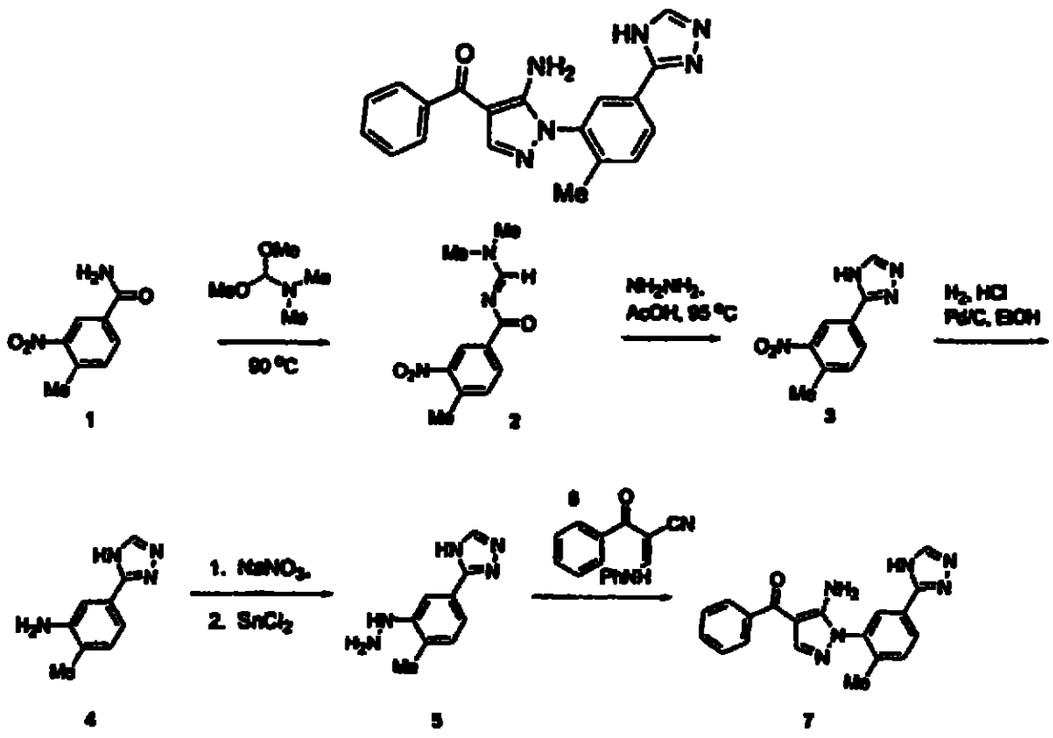
D. 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

A una solución agitada de N-ciclopropil-3-

hidrazino-4-metil-benzamida, sal del ácido trifluoroacético 6 (648 miligramos, 1.74 milimoles, 1.0 equivalentes) en 2 mililitros de etanol, se le agregó 2-(3-yodo-benzoil)-3-fenil-amino-acrilonitrilo 2 (550 miligramos, 1.74 milimoles, preparación: Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 02/57101 A1, página 84) y DIEA (50 mililitros, 2.9 milimoles). La mezcla se calentó a 160°C durante 40 minutos, utilizando microondas. La mezcla se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos, gradiente 1/1 a 2/1), para dar la 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 7 (589 miligramos, 70 por ciento) como un sólido blanco. MS m/z 497 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.60 (m, 2H), 0.86 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 5.81 (bs, 2H), 6.35 (bs, 1H), 7.25 (dd, $J_1 = J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.89 (m, 1H), 8.00 (s, 1H) ppm.

EJEMPLO 7

Preparación de {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-fenil-metanona



A. N-dimetil-amino-metilen-4-metil-3-nitro-benzamida

Se suspendió 4-metil-3-nitro-benzamida 1 (10 gramos, 56 milimoles) en 80 mililitros de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida y luego se calentó a 95°C durante 2 horas. La solución roja se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. Después de otras 2 horas, el precipitado rojo resultante se recolectó en un filtro de vidrio poroso, y se lavó tres veces con Et_2O para dar la N-dimetil-amino-metilen-4-metil-3-nitro-benzamida 2 como un sólido rojo (8.7 gramos, 66 por ciento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 1.76 minutos; MS m/z 236.0 $[M+H]^+$.

B. 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-4H-[1,2,4]-triazol

A una solución de N-dimetil-amino-metilen-4-metil-3-nitro-benzamida 2 (8.6 gramos, 37 milimoles) en 250 mililitros de ácido acético se le agregó por goteo hidrazina anhidra (4.7 mililitros, 180 milimoles). La solución ahora color naranja se calentó a 95°C durante 1.5 horas, antes de dejarla enfriar y de agitarla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se removió el ácido acético al vacío, y el residuo se dividió entre H_2O y EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución de $NaHCO_3$ concentrada, luego se secó sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración al vacío, el residuo se trituró con EtOAc caliente, y el sólido blanco resultante se recolectó en un filtro de vidrio poroso para dar el 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-4H-[1,2,4]-tiazol 3 (5.8 gramos, 77 por ciento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 1.82 minutos; MS m/z 205.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (bs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.9, 1H), 7.56 (d, J = 7.9, 1H), 2.5 (s, 3H) ppm; ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 149.1, 133.5, 130.1, 121.3, 19.5 ppm.

C. 2-metil-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilamina

Se suspendió 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-4H-[1,2,4]-triazol 3 (5.75 gramos, 28.2 milimoles) en 220 miligramos de etanol con 2.35 mililitros (aproximadamente 28.2 milimoles) de HCl concentrado. Bajo nitrógeno, se agregaron cuidadosamente 900 miligramos de paladio al 10 por ciento

sobre carbón activado (seco). Se burbujeó el gas de hidrógeno a través de la mezcla de reacción por medio de un globo conectado a una aguja de jeringa durante 5 minutos. Entonces la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de gas de hidrógeno mantenido por un globo a temperatura ambiente durante 5 horas. El catalizador se removió mediante filtración a través de un cojín corto de Celite. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se neutralizó con una solución de $NaHCO_3$ saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc seis veces y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la concentración al vacío, el residuo se recristalizó en EtOAc para dar la 2-metil-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilamina 4 (4.5 gramos, 92 por ciento) como un sólido blanco. HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 0.79 minutos; MS m/z 175.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, MeOH-d_3) δ 8.10 (bs, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.6, 2H), 2.23 (s, 3H) ppm.

D. [2-metil-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-hidrazina

A la 2-metil-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil-amina 4 (200 miligramos, 1.15 milimoles, preparación) en dioxano (5 mililitros) y agua (50 mililitros) a 0°C, se le agregó HCl concentrado (10 mililitros), seguido por la adición de nitrito de sodio (87 miligramos, 1.26 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos, entonces se agregó por goteo una solución de cloruro de estaño(II) (481

miligramos, 2.59 milimoles) en HCl concentrado (1 mililitro). La mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C, lo que dio como resultado un precipitado sólido blanco. El sólido se recolectó mediante filtración y se identificó como [2-metil-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-hidrazina **5** (261 miligramos), la cual se utilizó sin purificación adicional. HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 0.71 minutos; MS m/z 190.1 $[M+H]^+$.

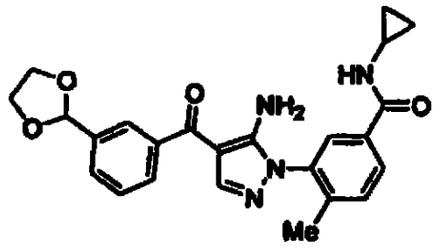
E. {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-1H-pirazol-4-il-fenil-metanona

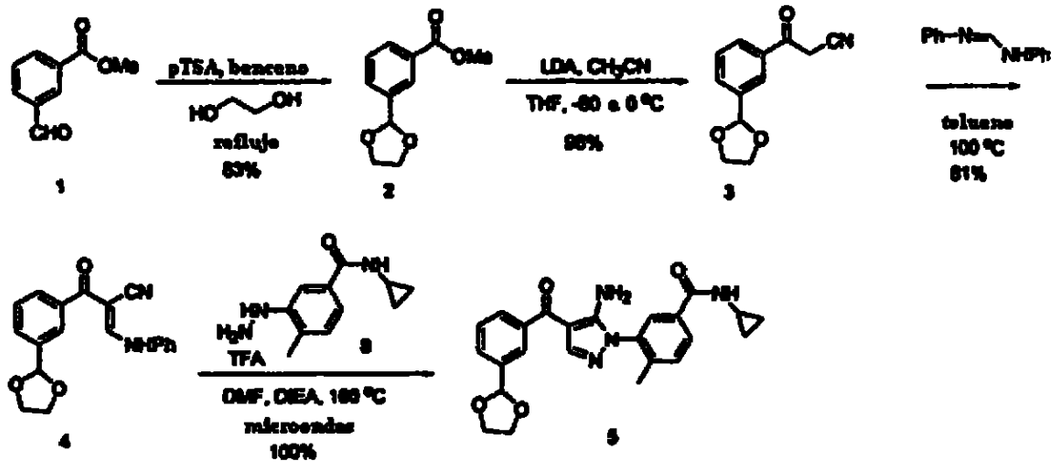
A una solución agitada de [2-metil-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-hidrazina **5** (261 miligramos, 1.15 milimoles estimados) en EtOH (25 mililitros) se le agregó 2-benzoil-3-fenilamino-acrilonitrilo **6** (285 miligramos, 1.15 miligramos, preparación: Grothaus, *J. Am. Chem. Soc.* 58, 1334 (1936)), y la mezcla se calentó de 65°C a 70°C durante 12 a 16 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró para dar el producto crudo. Entonces la mezcla se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con 1:1 de EtOAc/hexanos para dar la {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-fenil-metanona **7** como un sólido blanco (21 miligramos, 0.09 milimoles, 8 por ciento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 1.89 minutos; MS m/z 345.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d6, 500 MHz) δ 8.40 (d, 1H), 8.24 (bs, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.34 (bs, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 4H), 2.49 (s, 3H) ppm; ^{13}C RMN (DMSO-d6,

500 MHz) δ 152.9, 142.2, 140.5, 137.1, 132.7 132.2, 129.4, 128.8, 127.6, 126.0, 103.6, 18.1 ppm.

EJEMPLO 8

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida





A. Metil-éster del ácido 3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoico

Se puso a reflujo una mezcla de metil-éster del ácido 3-formil-benzoico 1 (6.09 gramos, 37.2 milimoles), etilen-glicol (2.28 mililitros, 40.9 milimoles), y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (0.78 gramos, 4.09 milimoles) durante la noche con un aparato Dean-Stark. La placa de TLC

mostró que todos los materiales de partida habían desaparecido. Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de $NaHCO_3$ y EtOAc acuosa fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4. Se filtró y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 8/1 de hexano/acetato de etilo). Se obtuvo el metil-éster del ácido 3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoico 2 deseado como un aceite incoloro (6.41 gramos, 83 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.92 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 7.46 (dd, $J_1 = J_2 = 7.7$ Hz, 1H), 7.68 (dt, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 8.05 (dt, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J_1 = J_2$ 1.5 Hz, 1H) ppm.

B. 3-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-fenil)-3-oxo-propionitrilo

A una mezcla de acetonitrilo (1.90 mililitros, 36.4 milimoles) en tetrahidrofurano (60 mililitros), se le agregó LDA (1.8 M en tetrahidrofurano, 33.9 mililitros) a -78°C. Después de agitar la mezcla durante 20 minutos a -78°C, se agregó el metil-éster del ácido 3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoico 2 (6.06 gramos, 29.1 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros) todo a la vez. La mezcla se agitó a -78°C durante 1.5 horas y luego se calentó a 0°C, y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Se agregó NH_4Cl saturado para apagar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4. La filtración y la concentración al vacío dieron un residuo

que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2, luego 20/1 de CH_2Cl_2/acetato de etilo). Se obtuvo el 3-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-fenil)-3-oxo-propionitrilo 3 como un sólido blanco (5.71 gramos, 96 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12 (m, 6H), 5.86 (s, 1H), 7.55 (dd, $J_1 = J_2 =$ 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H) ppm.

C. 2-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoil)-3-fenilamino-acrilonitrilo

La mezcla de 3-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-fenil)-3-oxo-propionitrilo 3 (3.07 gramos, 15.0 milimoles) y N,N'-difenil-formamidina (4.10 gramos, 21 milimoles) en tolueno, se calentó a reflujo durante 18 horas. La concentración al vacío dio un residuo el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, gradiente desde 3/1 a 2/1, luego de 1/1). Se obtuvo el 2-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoil)-3-fenilamino-acrilonitrilo 4 deseado como un sólido amarillo (3.88 gramos, 81 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12 (m, 4H), 5.92 (s, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.47 (m, 3H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (dt, J_1 = 7.7 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H) ppm.

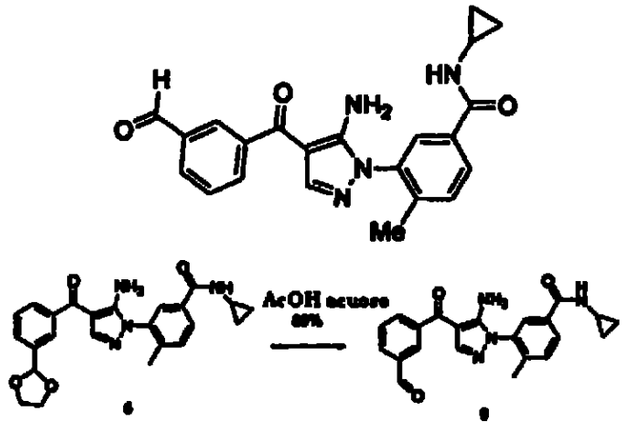
D. 3-[5-amino-4-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

Una mezcla de 2-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoil)-3-fenilamino-acrilonitrilo 4 (0.20 gramos, 0.62 milimoles), N-

ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida, sal del ácido trifluoroacético 8 (Ejemplo 6C, 0.20 gramos, 0.62 milimoles), y DIEA (0.5 mililitros) en dimetil-formamida (3 mililitros), se calentó a 160°C durante 40 minutos utilizando microondas. Entonces, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 1/4 hexanos/EtOAc hasta EtOAc al 100 por ciento). Se obtuvo la 3-[5-amino-4-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 5 deseada como un sólido color naranja (0.26 gramos, 100 por ciento). MS m/z 433.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.60 (m, 2H), 0.86 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 4.11 (m, 4H), 5.85 (m, 3H), 6.51 (bs, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, $J_1 = J_2 = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.82 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.00 (s, 1H) ppm.

EJEMPLO 9

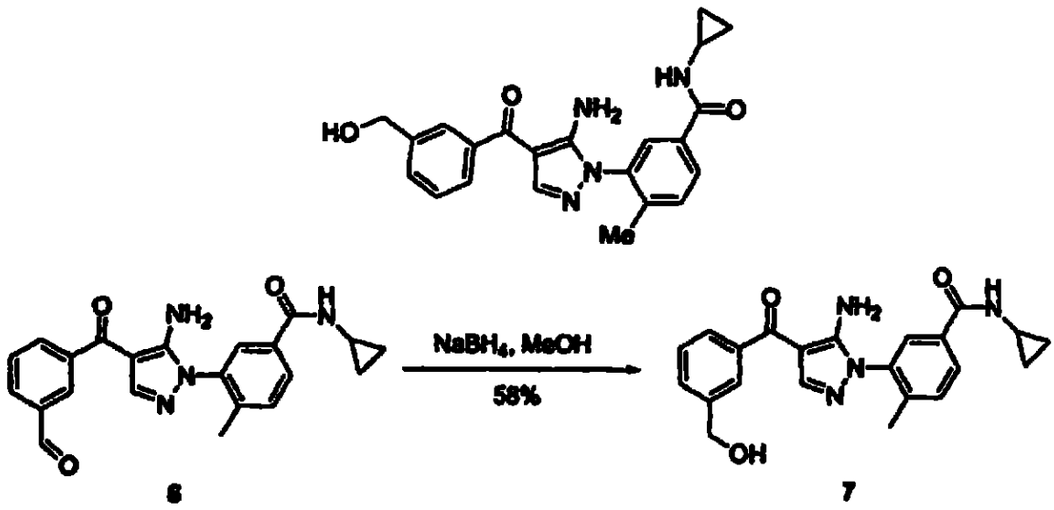
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se suspendió una mezcla de 3-[5-amino-4-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 5 (Ejemplo 8, 1.14 gramos, 2.6 milimoles) en AcOH acuoso (10 mililitros, 1.5 M en H_2O). Se agregó por goteo AcOH glacial hasta que se obtuvo una solución transparente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La evaporación del solvente bajo presión reducida dio un residuo. Se agregaron tolueno y EtOAc, y la mezcla se concentró otra vez para dar el producto crudo, el cual se pudo purificar mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc: 1/4). Se obtuvo la 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 6 deseada como un sólido espumoso amarillo (0.91 gramos, 89 por ciento) MS m/z 389.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.61 (m, 2H), 0.85 (dd, J_1 = 6.9 Hz, J_2 = 12.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 5.95 (brs, 2H), 6.57 (brs, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.78 (m, 4H), 8.07 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.12 (s, 1H) ppm.

EJEMPLO 10

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-hidroximetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



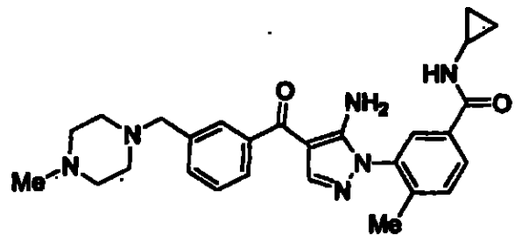
6 7

A una mezcla de 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida **6** (38 miligramos, 0.098 milimoles) en metanol (3 mililitros), se le agregó $NaBH_4$ (11 miligramos, 0.29 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó NaOH acuoso para apagar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y se saturó con una solución de NaCl. Entonces la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un residuo el cual se pudo purificar mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 1/4 hexanos/EtOAc). Se obtuvo la 3-[5-amino-4-(3-hidroximetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida **7** deseada como un sólido blanco (22 miligramos, 58 por ciento). MS m/z 391.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.56 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 4.75

(s, 2H), 5.91 (brs, 2H), 6.75 (brs, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.76 (m, 4H), 7.99 (s, 1H) ppm.

EJEMPLO 11

Preparación de 3-{5-amino-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

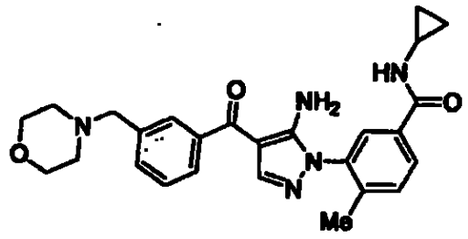


A una mezcla de 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 6 (Ejemplo 9, 1.0 equivalentes) y 1-metil-piperazina (1.09 equivalentes) en un volumen igual de 1,2-dicloro-etano y dicloro-metano se le agregó AcOH (0.96 equivalentes). Después se agregó triacetoxi-borohidruro de sodio (1.5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó NaOH acuoso para apagar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y una solución saturada de NaCl. Entonces, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un residuo, el cual se pudo purificar mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 9/1 CH_2Cl_2/metanol, luego 9/1/0.05 CH_2Cl_2/MeOH/NH_3H_2O). Rendimiento del 67 por ciento. MS m/z 473.3 $[M+H]^+$; ^1H RMN

(300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.61 (m, 2H), 0.86 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.52 (brs, 8H), 2.90 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 5.87 (brs, 1H), 6.30 (brs, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.83 (m, 3H) ppm.

EJEMPLO 12

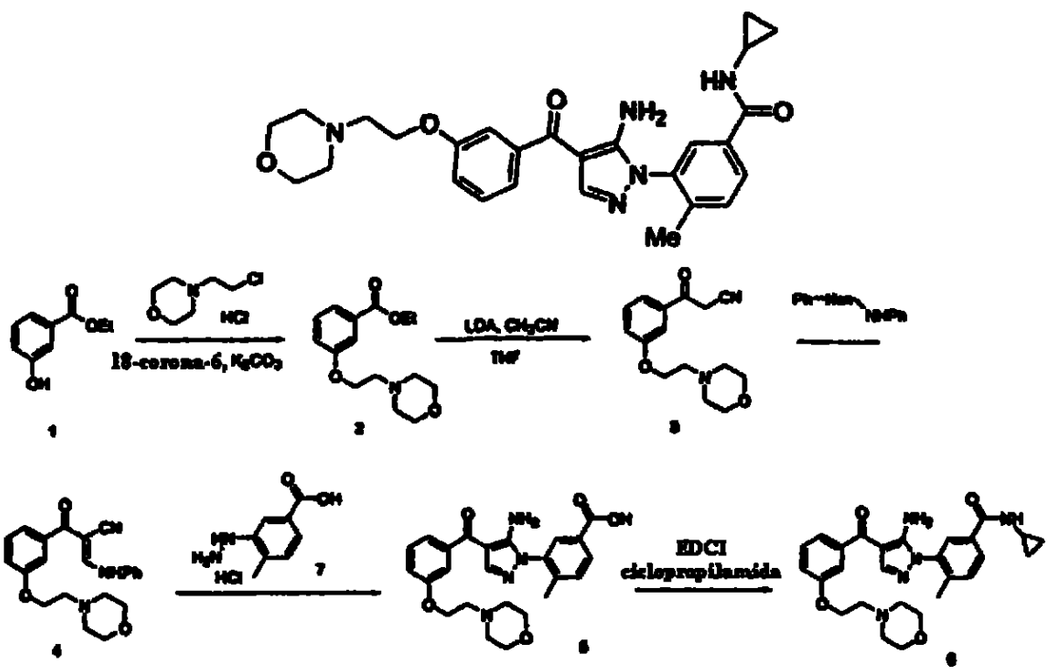
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 11, excepto que en lugar de morfolina se utilizó 1-metil-piperidina. Rendimiento del 45 por ciento. MS m/z 460.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.61 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.72 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 5.85 (brs, 2H), 6.35 (brs, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.83 (m, 3H) ppm.

EJEMPLO 13

Preparación de 3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil}-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



A. Etil-éster del ácido 3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoico

Se agregó carbonato de potasio (6.2 gramos, 45 milimoles) a una solución de dimetilformamida (100 mililitros) de 3-hidroxi-benzoato de etilo 1 (3.32 gramos, 20 milimoles), clorhidrato de 4-(2-cloro-etil)-morfolina (5.58 gramos, 30 milimoles), y 18-corona-6 (20 miligramos). La mezcla se agitó a 100°C durante 20 horas. El solvente se removió al vacío, y el residuo se suspendió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó mediante solución saturada de $NaHCO_3$, y después con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó para producir el producto de etil-éster del ácido 3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoico 2 como un aceite amarillo

claro (5.3 gramos, 95 por ciento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 1.47 minutos; MS m/z 280.2 $[M+H]^+$.

B. 3-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-oxo-propionitrilo

Se agregó por goteo di-isopropilamina de litio (16.4 mililitros, 29.6 milimoles, solución 1.8 M en heptano/tetrahidrofurano/etil-benceno) a la solución de acetonitrilo (1.2 gramos, 29.6 milimoles) en tetrahidrofurano seco (20 mililitros) a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos, se agregó por goteo una solución de etil-éster del ácido 3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoico 2 (5.5 gramos, 19.7 milimoles) en tetrahidrofurano seco (20 mililitros) y se agitó a -78°C durante 1 hora. Se agregó agua y la capa acuosa se separó y se acidificó con ácido clorhídrico diluido a un pH de 7. El producto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió al vacío para dar el 3-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-oxo-propionitrilo 3 como un aceite amarillo claro (4.8 gramos). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 1.11 minutos; MS m/z 275.2 $[M+H]^+$.

C. 2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-3-fenilamino-acrilonitrilo

Una mezcla de 3-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-oxo-propionitrilo 3 (4.8 gramos, 17.5 milimoles) y N,N-difenil-formamidina (1.2 gramos, 24.5 milimoles) en tolueno seco (100 mililitros) se calentó a 110°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El solvente se removió y el residuo oleoso se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente EtOAc al 100 por ciento a 100/10/1 EtOAc/MeOH/Et_3N) para producir el 2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-3-fenilamino-acrilonitrilo 4 como un sólido amarillo claro (3.1 gramos, 47 por ciento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.04 minutos; MS m/z 378.2 $[M+H]^+$.

D. Ácido 3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-4-metil-benzoico

Se suspendieron 2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-3-fenilamino-acrilonitrilo 4 (189 miligramos, 0.5 milimoles), y clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico 7 (Ejemplo 3A 152 miligramos, 0.75 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros), y se calentó a 160°C utilizando microondas durante 30 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en columna (EtOAc ~ MeOH). Se obtuvo el producto del ácido 3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-4-metil-benzoico 5 como un sólido amarillo claro (200 miligramos). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 1.60 minutos; MS m/z 451.2

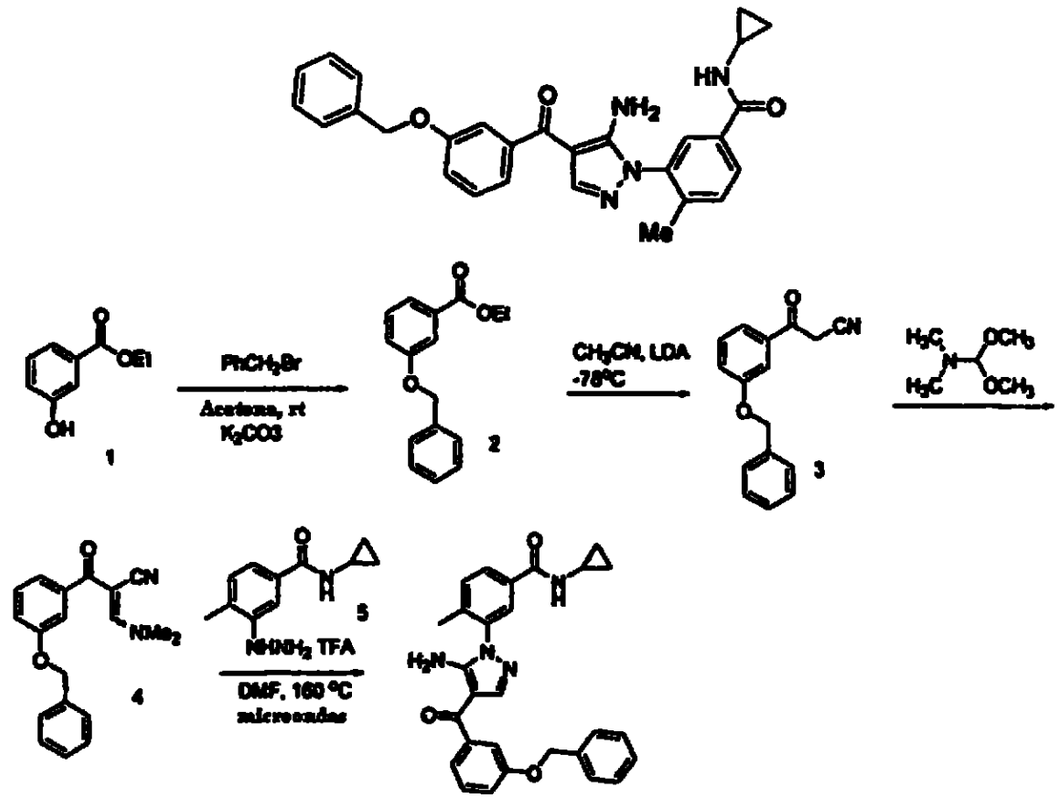
$[M+H]^+$.

E. 3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

Una mezcla del ácido 3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-4-metil-benzoico 5 (400 miligramos, 0.89 milimoles), ciclopropil-amina (0.89 milimoles), EDCI (340 miligramos, 1.78 milimoles), HOBt (272 miligramos, 1.78 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (459 miligramos, 3.56 milimoles) en N,N-dimetil-formamida seca (10 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se evaporó y el residuo se suspendió en EtOAc y se lavó con agua, se saturó con una solución de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de la purificación mediante cromatografía en columna (100/10/1 EtOAc/MeOH/Et_3N) se obtuvo el producto de la 3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 6 como un sólido amarillo claro (45 miligramos, 10 por ciento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 1.69 minutos; MS m/z 490.24 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 14

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



A. Etil-éster del ácido 3-benciloxi-benzoico

Se agregaron K_2CO_3 (6.9 gramos, 50 milimoles) y 18-corona-6 a una solución de etil-éster del ácido 3-hidroxi-benzoico 1 (8.3 gramos, 50 milimoles) en acetona (100 mililitros) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido se removió mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar el etil-éster del ácido 3-benciloxi-benzoico 2 como un líquido incoloro.

B. 3-(3-benciloxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo

Se agregó LDA (1.8 M, 100 milimoles, 56 mililitros)

a una solución de acetonitrilo (4.1 gramos, 100 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros, seco) a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Después se agregó por goteo una solución del etil-éster del ácido 3-benciloxi-benzoico 2 en 50 mililitros de tetrahidrofurano anhidro a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora antes de que se le agregara agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se acidificó mediante ácido clorhídrico hasta un pH de aproximadamente 2, y se extrajo mediante EtOAc. Se combinaron las capas de tetrahidrofurano y EtOAc, y se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4. El solvente se removió al vacío y el residuo sólido se trituró con Et_2O y se secó al vacío. Se obtuvo el producto del 3-(3-benciloxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo 3 deseado como un sólido color café claro (11.0 gramos, 87 por ciento).

C. 2-(3-benciloxi-benzoil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo

Se agregó dimetil-acetal de N,N-dimetilformamida (10 mililitros) a la solución de 3-(3-benciloxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo 3 (2.5 gramos, 10 milimoles) en dimetilformamida (20 mililitros, seca), y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. El solvente se removió y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

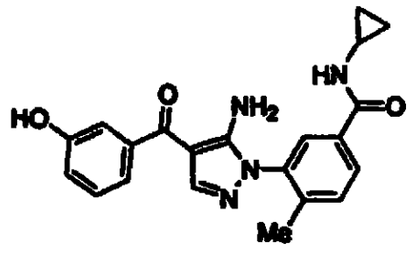
(EtOAc como eluyente). Se obtuvo el producto del 2-(3-benciloxi-benzoil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo 4 como un sólido amarillo claro (2.6 gramos, 90 por ciento).

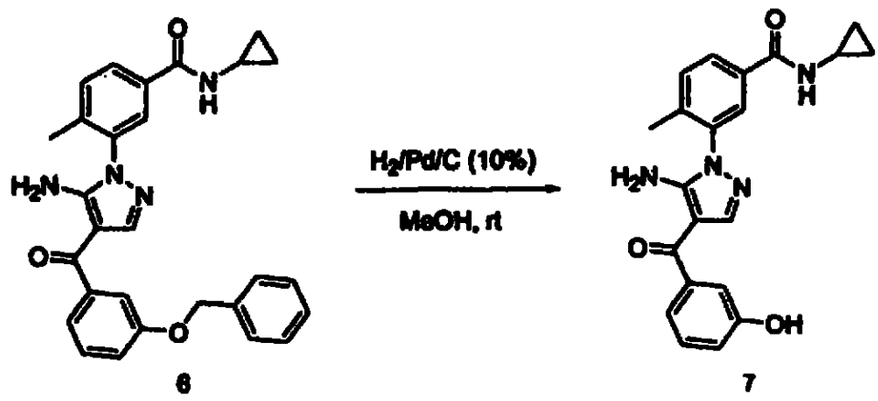
D. 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

Se disolvieron 2-(3-benciloxi-benzoil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo 4 (147 miligramos, 0.5 milimoles) y N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida, sal del ácido trifluoroacético 8 (Ejemplo 6C, 240 miligramos, 0.75 milimoles) en dimetilformamida (5 mililitros) y se calentó a 160°C en microondas durante 30 minutos. El solvente se removió y el residuo se purificó mediante columna (3:1 EtOAc/hexanos). Se obtuvo el producto de la 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 6 como un sólido amarillo claro (120 miligramos, 52 por ciento).

EJEMPLO 15

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



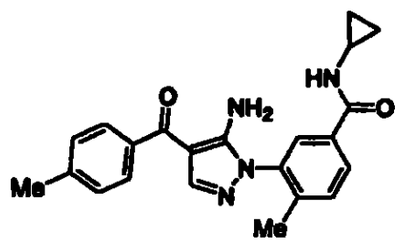


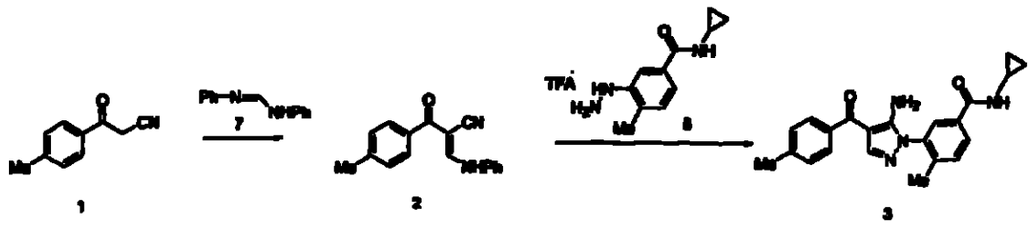
6 7

Se disolvió 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 6 (200 miligramos, 0.43 milimoles) en MeOH (10 mililitros). Se agregó catalizador de paladio al 10 por ciento sobre carbón activado (seco), y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Se removió el catalizador mediante filtración, y el solvente se removió al vacio. Se obtuvo el producto de la 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 7 como un sólido amarillo claro (140 miligramos, 87 por ciento).

EJEMPLO 16

Preparación de 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida





1 2 3

A. 2-(4-metil-benzoil)-3-fenilamino-acrilonitrilo

Una mezcla de 4-toluoil-acetonitrilo 1 (4.0 gramos, 25 milimoles) y N,N-difenil-formamidina (4.9 gramos, 25 milimoles) se calentó a 85°C durante 16 horas bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 170 mililitros de hexanos. Se formó un precipitado amarillo después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El sólido se recolectó en un matraz de vidrio poroso, y se lavó con hexanos para dar el 2-(4-metil-benzoil)-3-fenil-amino-acrilonitrilo 2 (4.5 gramos, 68 por ciento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J = 13.0, 1H), 7.86 (d, J = 7.9, 2H), 7.42 (t, J = 7.4, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.6, 1H), 2.41 (s, 3H) ppm.

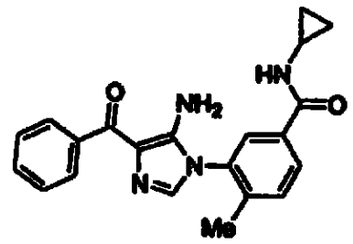
B. 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

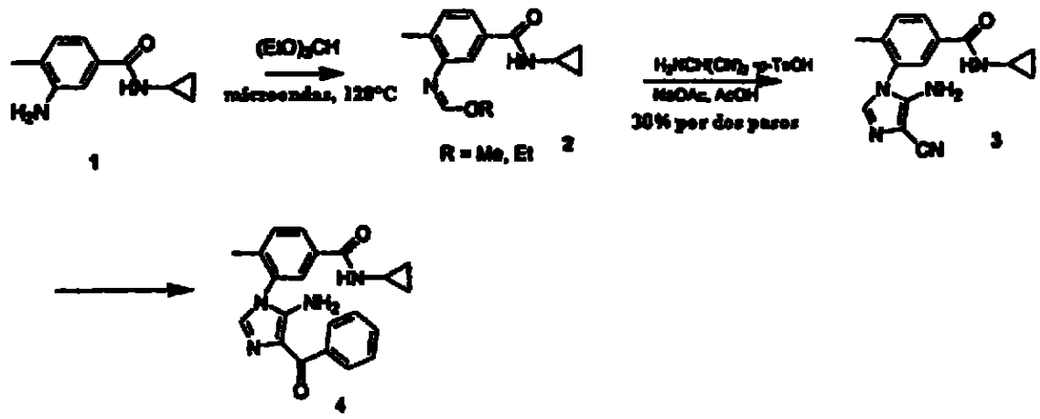
Una mezcla de 2-(4-metil-benzoil)-3-fenilamino-acrilonitrilo 2 (205 miligramos, 0.78 milimoles), sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida 7 (Ejemplo 6C, 250 miligramos, 0.78 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.14 mililitros, 0.78 milimoles) en 8

mililitros de etanol, se calentó a 65°C durante 18 horas. El solvente se removió y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos, gradiente desde 1/3 hasta 3/1). Adicionalmente, el producto se pudo purificar mediante trituración con Et_2O para dar la 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 3 como un sólido blanco (64 miligramos, 22 por ciento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R 2.26 minutos; MS m/z 375.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 4.0, 1H), 7.93 (d, J = 8.0, 1H), 8.51 (d, J = 4.0, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.9, 2H), 7.53 (d, J = 8.0, 1H), 7.35 (d, J = 7.9, 2H), 6.95 (bs, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 0.68 (m, 2H), 0.56 (m, 2H) ; ^{13}C RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 187.4, 166.0, 151.9, 141.3, 141.1, 139.2, 136.9, 135.6, 133.0, 131.2, 129.1, 128.3, 128.0, 126.5, 102.6, 23.1, 21.0, 17.2, 5.6 ppm.

EJEMPLO 17

Preparación de 3-[5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida





A. 3-(5-amino-4-ciano-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

Una mezcla de 3-amino-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 1 (380 miligramos, 2.0 milimoles) en 2.0 mililitros de ortoformato de trietilo se agitó a 120°C en un horno de microondas durante 20 minutos. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 5 mililitros de ácido acético y entonces se agregó p-toluensulfonato de amino-malononitrilo (506 miligramos, 2.0 milimoles) y acetato de sodio (164 miligramos, 2.0 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyo con 20 mililitros de agua y luego se ajustó el pH a 8.0 mediante NaOH acuoso. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mililitros) y salmuera (10 mililitros), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró por evaporación al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de silice

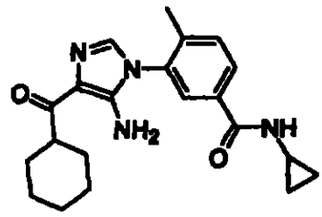
(10/1, cloruro de metileno : metanol), para dar la 3-(5-amino-4-ciano-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 3 como un sólido incoloro (170 miligramos, 30 por ciento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R = 1.39 minutos; MS m/z 282 $[M+H]^+$.

B. 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

A una solución de 3-(5-amino-4-ciano-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 3 (56.4 miligramos, 0.2 milimoles) en tetrahidrofurano seco (10 mililitros) bajo nitrógeno, se le agregó bromuro de fenil-magnesio (1M, 1 mililitro) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se agregó una solución de HCl (3N, 10 mililitros), y la mezcla se agitó durante la noche. La solución se naturalizó con NaOH acuoso diluido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mililitros, 2 veces), se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4. La evaporación del solvente dio un residuo, el cual se purificó mediante HPLC para dar la 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida como un sólido blanco (56 miligramos, 78 por ciento). LCMS (gradiente de 4 minutos) t_R = 2.07 minutos; MS m/z 361.17 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 18

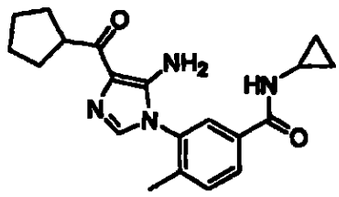
Preparación de 3-(5-amino-4-ciclohexancarbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 17, excepto que se utilizó bromuro de ciclohexil-magnesio en lugar de bromuro de fenil-magnesio. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.01 minutos; MS m/z 367.29 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 19

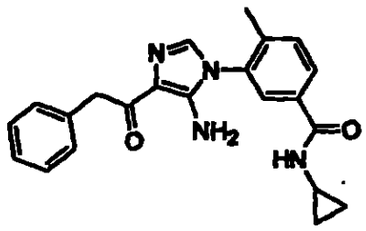
Preparación de 3-(5-amino-4-ciclopentancarbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 17, excepto que se utilizó bromuro de ciclopentil-magnesio en lugar de bromuro de fenil-magnesio. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.92 minutos; MS m/z 353.22 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 20

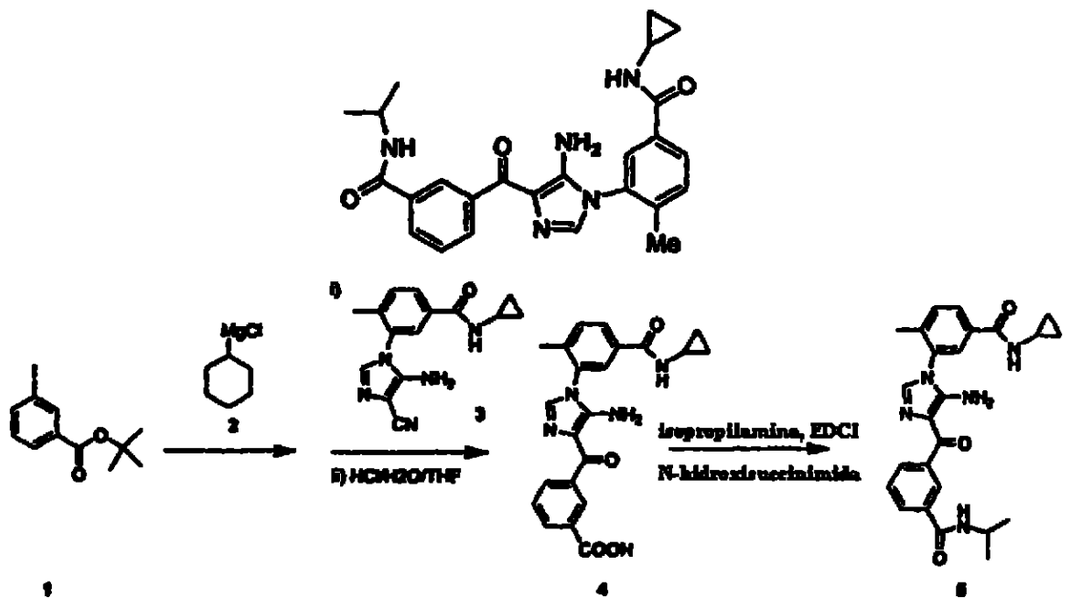
Preparación de 3-(5-amino-4-fenil-acetil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 17, excepto que se utilizó bromuro de bencil-magnesio en lugar de bromuro de fenil-magnesio. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.14 minutos; MS m/z 375.20 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 21

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-isopropil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



A. Ácido 3-[5-amino-1-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-1H-imidazol-4-carbonil]-benzoico

A una solución de terbutil-éster del ácido 3-yodo-benzoico (4.6 gramos) en tetrahidrofurano (20 mililitros) a -40°C bajo N_2 se le agregó cloruro de ciclohexil-magnesio (2M en tetrahidrofurano, 8.5 mililitros). La solución se mantuvo

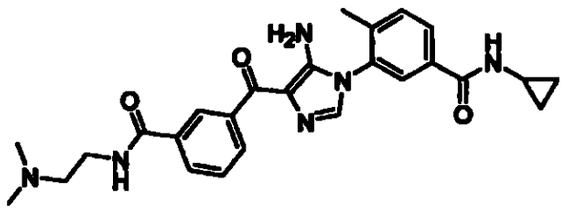
de -40°C a 0°C durante 20 minutos, cuando se agregó la 3-(5-amino-4-ciano-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se agregó HCl (4M, 10 mililitros) y la mezcla se calentó de 40°C a 45°C durante la noche. La mezcla se neutralizó con una solución de K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 2 veces), y los orgánicos concentrados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación del producto crudo mediante cromatografía en columna (EtOAc : MeOH = 6:1) dio el producto deseado (0.46 gramos).

B. 3-[5-amino-4-(3-isopropil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

Una solución del ácido 4 (160 miligramos) EDCI (90 miligramos), y N-hidroxi-succinimida (53 miligramos) en dimetilformamida (2 mililitros) se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (12 mililitros) y la solución se extrajo con EtOAc (15 mililitros, 2 veces), se secó sobre Na_2SO_4. La evaporación del solvente dio un residuo, al cual se agregaron EtOAc (4 mililitros) y 2-propil-amina (1.2 equivalentes). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (rendimiento: 80 por ciento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R = 2.00 minutos; MS m/z 446.19 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 22

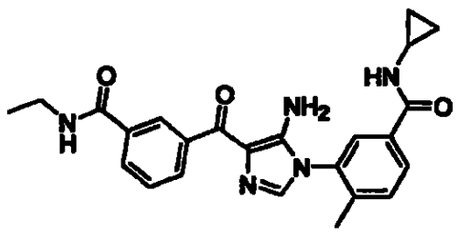
Preparación de 3-{5-amino-4-[3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-benzoil]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 21, excepto que se utilizó 2-dimetil-amino-etil-amina en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.18 minutos; MS m/z 475.15 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 23

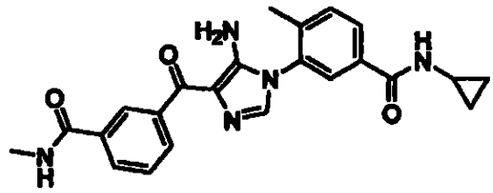
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-etilcarbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 21, excepto que se utilizó etil-amina en lugar de isopropil-amina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.70 minutos; MS m/z 432.18 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 24

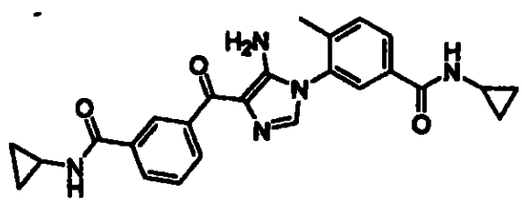
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-metil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 21, excepto que se utilizó metil-amina en lugar de isopropil-amina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.61 minutos; MS m/z 418.15 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 25

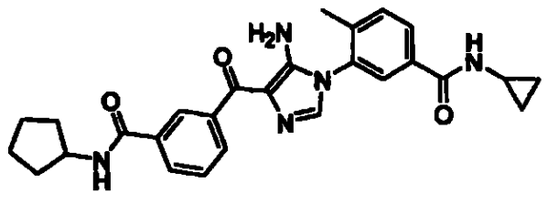
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-ciclopropilcarbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 21, excepto que se utilizó ciclopropil-amina en lugar de isopropil-amina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.74 minutos; MS m/z 444.14 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 26

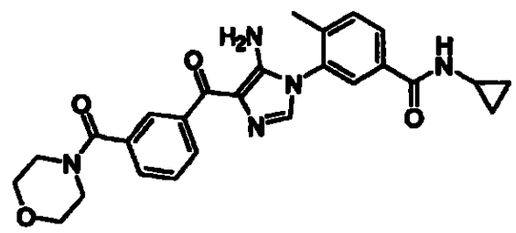
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-ciclopentil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 21, excepto que se utilizó ciclopentil-amina en lugar de isopropil-amina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.95 minutos; MS m/z 472.24 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 27

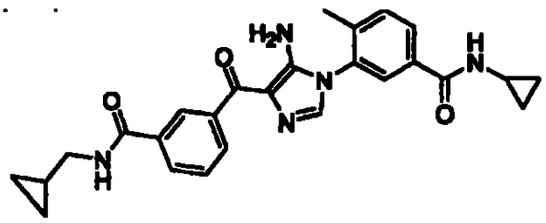
Preparación de 3-{5-amino-4-[3-(morfolin-4-carbonil)-benzoil]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 21, excepto que se utilizó morfolina en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.67 minutos; MS m/z 474.17 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 28

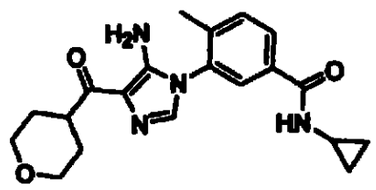
Preparación de 3-{5-amino-4-[3-(ciclopropil-metil-carbamoil)-benzoil]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

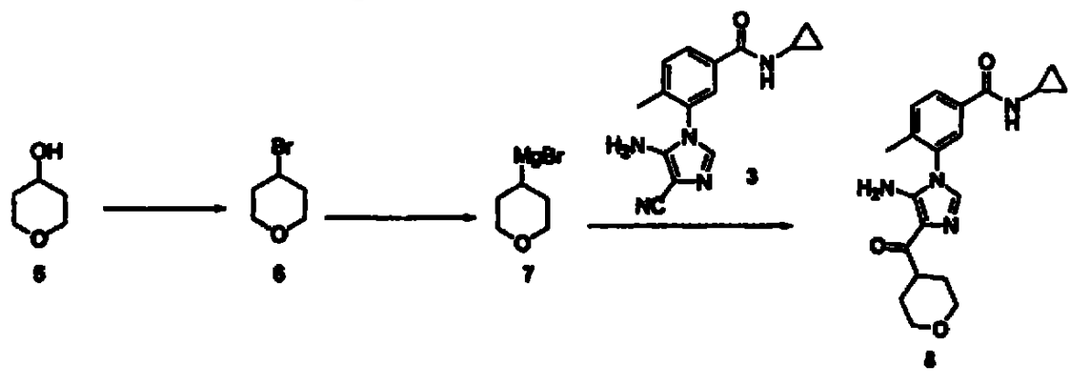


Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 21, excepto que se utilizó ciclopropil-metilamina en lugar de isopropil-amina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.86 minutos; MS m/z 458.23 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 29

Preparación de 3-[5-amino-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida





A. 4-bromo-tetrahidro-pirano

Se disolvió tetrahidro-4H-piran-4-ol (1.0 gramos, 10 milimoles), tetrabromuro de carbono (3.6 gramos, 11 milimoles) y trifenil-fosfina (3.1 gramos, 12 milimoles) en

CH_2Cl_2 (25 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se concentró y luego se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 1:20), y el producto se obtuvo como un aceite incoloro (1.4 gramos, 87 por ciento).

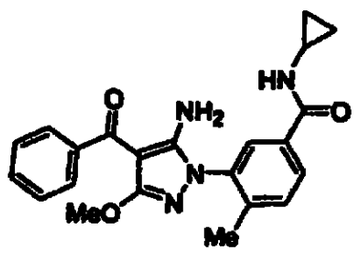
B. 3-[5-amino-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

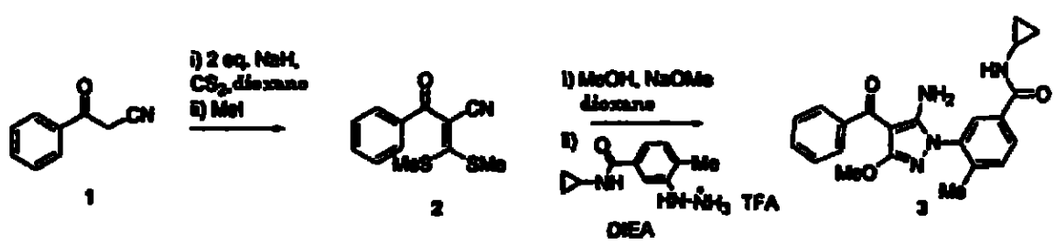
Se agregó por goteo una solución de 4-bromo-tetrahidro-pirano (0.82 gramos, 5 milimoles) en tetrahidrofurano seco (10 mililitros), a una suspensión de magnesio (132 miligramos, 5.5 milimoles) y yoduro (25 miligramos) en tetrahidrofurano seco (20 mililitros) a 50°C bajo N_2. La mezcla se agitó durante 30 minutos después de la adición a 50°C, y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Luego, se agregó una solución en tetrahidrofurano de 3-(5-amino-4-ciano-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (90 miligramos, 0.32 milimoles) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, entonces se apagó con HCl (2N) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH de la solución se ajustó a un pH de aproximadamente 8 con K_2CO_3 acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc ~ EtOAc:MeOH:Et_3N = 100:10:1), y el producto

se obtuvo como un sólido beige (35 miligramos, 30 por ciento). HPLC (gradiente de 4 minutos) t_R = 3.05 minutos; MS m/z 369.18 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 30

Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida





A. 2-benzoil-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo

A una solución de benzoil-acetonitrilo 1 (7.50 gramos, 51.7 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros) a 0°C se le agregó hidruro de sodio (2.61 gramos, 103 milimoles). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 45 minutos antes de agregarle disulfuro de carbono (2.39 mililitros, 54.8 milimoles). Entonces, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución roja resultante se enfrió a 0°C, y se agregó yodo-metano (6.75

mililitros, 109 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió al vacio. El residuo se diluyó en éter y se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo dos veces con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2 veces con trisulfato de sodio al 5 por ciento, y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el 2-benzoil-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo **2** como un polvo amarillo (9.5 gramos, 74 por ciento). El producto se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

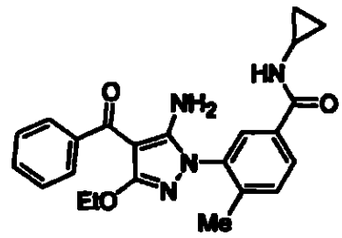
B. 3-(5-amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

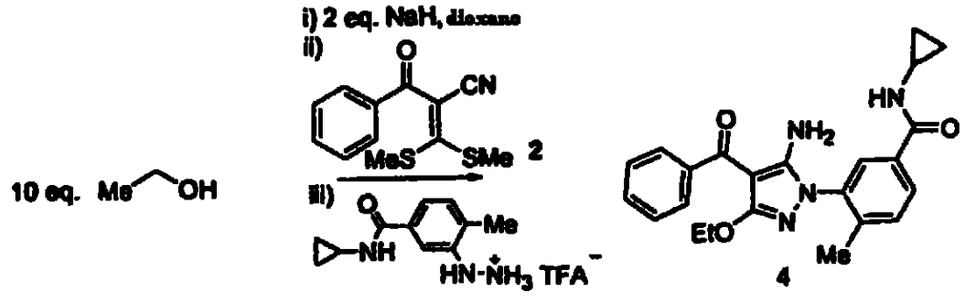
Se agregó sodio (317 miligramos, 13.8 milimoles) a metanol (10 mililitros) a 0°C. Después de que todo el sodio se consumió, esta solución de metóxido de sodio se agregó a la solución agitada de 2-benzoil-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo **2** (3.12 gramos, 12.5 milimoles) en dioxano (30 mililitros) a 0°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se calentó a 80°C durante 3 horas. La solución color rojo oscuro se enfrió a temperatura ambiente y se agregó a una solución de sal del ácido trifluoroacético de la N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida, (4.00 gramos, 12.5 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (2.18 mililitros, 12.5 milimoles) en dioxano (15 mililitros). La mezcla se calentó a 85°C durante otras 6 horas. El solvente se removió al vacio.

El residuo se diluyó en una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, gradiente del 75 al 90 por ciento de EtOAc/hexanos) y la recristalización a partir de EtOAc dio la 3-(5-amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 3 deseada como un sólido blanco (950 miligramos, 19 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.33 minutos; MS m/z 391.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.50 (d, J = 3.4, 1H), 7.91 (d, J = 7.9, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.9, 2H), 7.41 - 7.62 (m, 4H), 7.00 (bs, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.87 (m.1H), 2.20 (s, 3H), 0.70 (m, 2H), 0.85 (m, 2H) ppm; ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 188.1, 166.0, 159.5, 152.8, 140.1, 139.5, 135.5, 132.9, 131.1, 130.6, 128.1, 128.0, 127.4, 126.8, 91.0, 55.2, 23.0, 15.1, 5.6 ppm.

EJEMPLO 31

Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-3-etoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



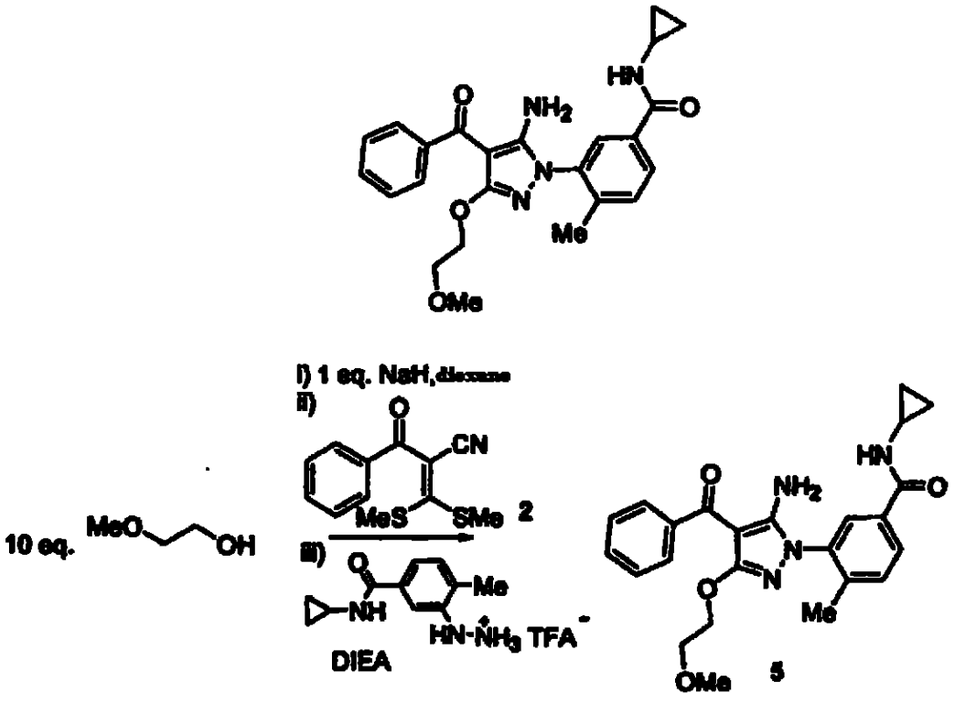


Se agregó etanol (0.47 milimoles, 8.0 milimoles) a una suspensión de hidruro de sodio seco (41 miligramos, 1.6 milimoles) en dioxano (2 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 2-benzoil-3,3-bis-metil-sulfanil-acrilonitrilo **2** (0.20 gramos, 0.80 milimoles), y la mezcla se agitó a 85°C durante 2.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó la sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (0.26 gramos, 0.80 milimoles), y la reacción se calentó a 85°C durante otras 3 horas. El solvente se removió al vacío. El residuo se diluyó en una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, gradiente del 75 al 85 por ciento de EtOAc/hexanos). El producto se purificó adicionalmente lavando con una mezcla caliente de EtOAc y hexanos para dar la 3-(5-amino-4-benzoil-3-etoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida **4** como un sólido blanco (27 miligramos, 8.3 por

ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.37 minutos; ; MS m/z 405.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.49 (d, J = 4.0, 1H), 7.90 (d, J = 8.0, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.1, 2H), 7.50 (d, J = 7.5, 2H), 7.41 - 7.45 (m, 2H), 6.99 (bs, 2H), 4.05 (q, J = 7.0, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.0, 3H), 0.69 (m, 2H), 0.58 (m, 2H) ppm; ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 188.2, 166.0, 158.9, 152.6, 140.0, 139.5, 135.5, 132.9, 131.1, 130.6, 128.1, 127.2, 126.7, 91.2, 63.4, 23.0, 17.3, 14.2, 5.6 ppm.

EJEMPLO 32

Preparación de 3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-metoxi-etoxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

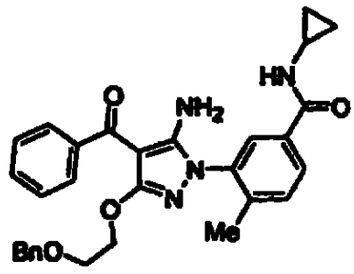


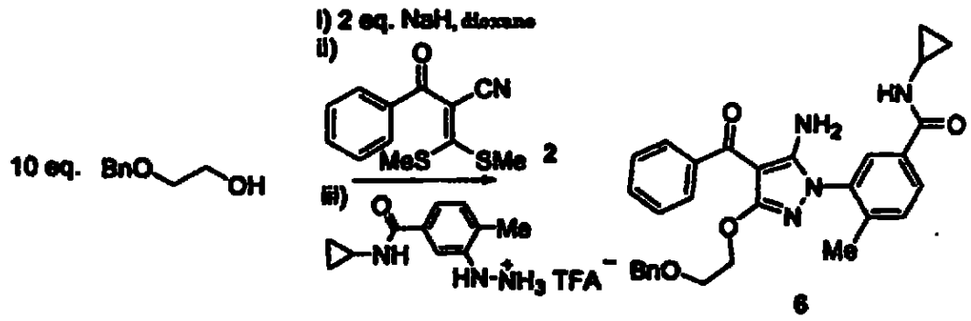
Se agregó hidruro de sodio seco (21 miligramos, 0.84 milimoles) a una solución de 2-metoxi-etanol (0.63 mililitros, 8.0 milimoles) en dioxano (2 mililitros) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó 2-benzoil-3,3-bis-metil-sulfanil-acrilonitrilo 2 (0.20 gramos, 0.80 milimoles), y la mezcla se agitó a 85°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (0.26 gramos, 0.80 milimoles), seguido por di-isopropil-etil-amina (0.14 mililitros, 0.80 milimoles), y la reacción se calentó a 85°C durante otras 11 horas. Los solventes se removieron al vacío. El residuo se diluyó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, gradiente del 70 al 90 por ciento EtOAc/hexanos). El producto se purificó adicionalmente lavando con una mezcla caliente de EtOAc y hexanos para dar la 3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-metoxi-etoxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 5 deseada como un sólido blanco (60 miligramos, 17 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.17 minutos; MS m/z 435.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.47 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.9, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.4, 2H), 7.49 (d, J =

7.7, 2H), 7.40 - 7.43 (m, 2H), 6.99 (bs, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 0.69 (m, 2H), 0.56 (m, 2H) ppm.

EJEMPLO 33

Preparación de 3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-benciloxi-etoxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



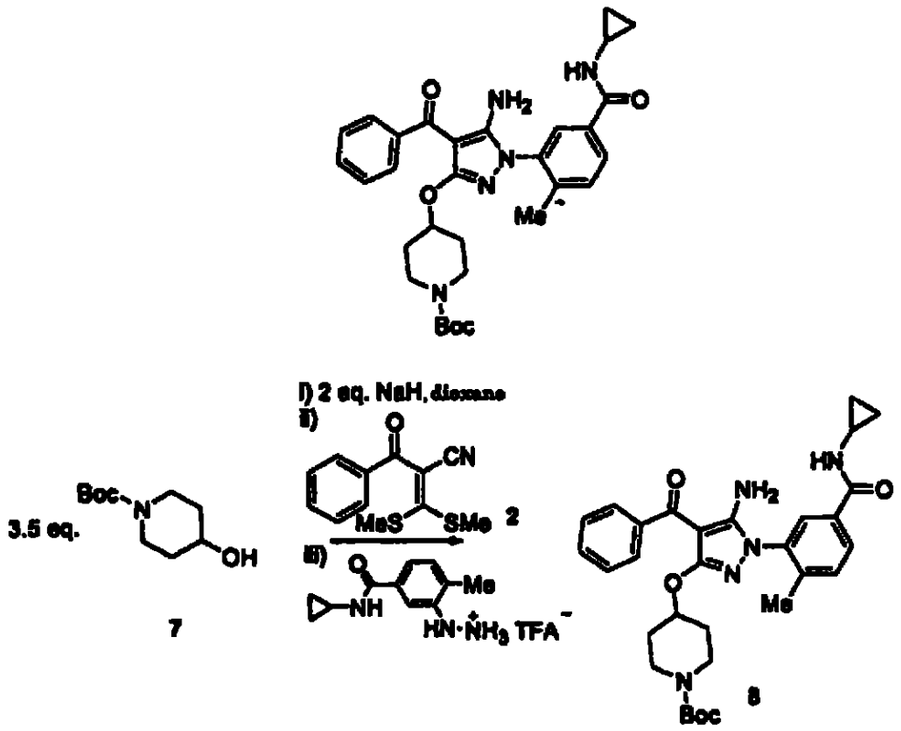


Se agregó hidruro de sodio seco (21 miligramos, 0.84 milimoles) a una solución de 2-benciloxi-etanol (1.1 mililitros, 8.0 milimoles) en dioxano (2 mililitros) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. Se agregó 2-benzoil-3,3-bis-metil-sulfanil-acrilonitrilo 2 (0.20 gramos, 0.80 milimoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se

agregó la sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (0.26 gramos, 0.80 milimoles) y la reacción se calentó a 80°C durante otras 8.5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los solventes se removieron al vacío. El residuo se diluyó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, gradiente de 60 a 85 por ciento EtOAc/hexanos). El producto se purificó adicionalmente lavando con EtOAc caliente para dar la 3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-benciloxi-etoxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 6 deseada como un sólido blanco (74 miligramos, 18 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.57 minutos; MS m/z 511.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.49 (d, J = 4.0, 1H), 7.90 (d, J = 8.0, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.1, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.27 - 7.40 (m, 5H), 7.22 (d, J = 6.7, 2H), 7.02 (bs, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 0.69 (m, 2H), 0.59 (m, 2H) ppm.

EJEMPLO 34

Preparación de terbutil-éster del ácido 4-[5-amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

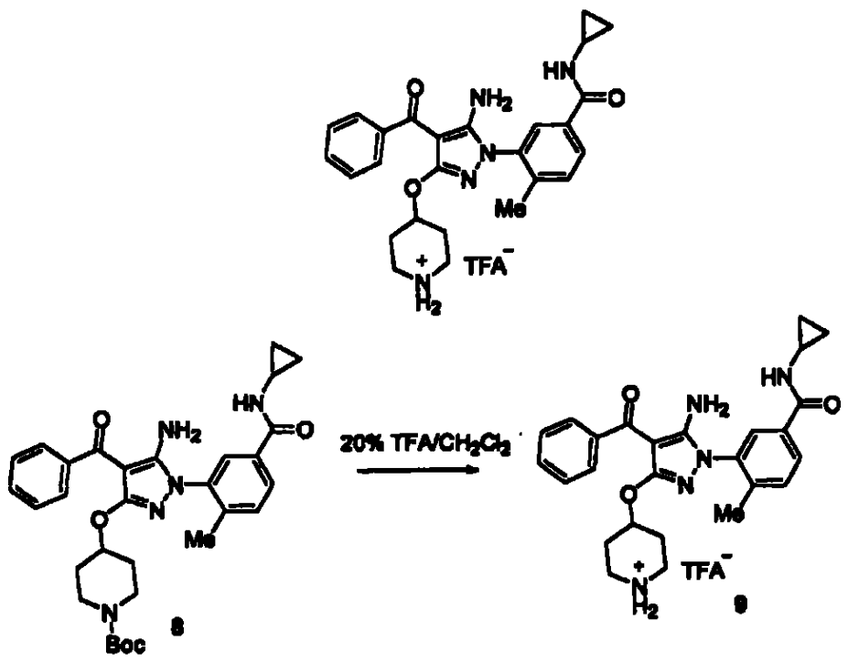


Se agregó hidruro de sodio seco (4.10 miligramos, 1.60 milimoles) a una solución de terbutil-éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico **7** (0.565 gramos, 2.81 milimoles) en dioxano (2 mililitros) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregó 2-benzoil-3,3-bis-metil-sulfanil-acrilonitrilo **2** (0.20 gramos, 0.80 milimoles), y la mezcla se agitó a 65°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (0.26 gramos, 0.80 milimoles) y la reacción se calentó a 80°C durante otras 3 horas. Después de que la

mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los solventes se removieron al vacío. El residuo se diluyó con solución saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, gradiente del 65 al 85 por ciento EtOAc/hexanos). El producto se purificó adicionalmente lavando con EtOAc caliente para dar el terbutil-éster del ácido 4-[5-amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico 8 deseado como un sólido blanco (70 miligramos, 16 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.63 minutos; MS m/z 559.9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.49 (d, J = 3.6, 1H), 7.90 (d, J = 8.1, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.7, 2H), 7.40 - 7.51 (m, 4H), 6.99 (bs, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.71 (m, 2H), 0.58 (m, 2H) ppm.

EJEMPLO 35

Preparación de 3-[5-amino-4-benzoil-3-(piperidin-4-iloxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida, sal de trifluoroacetato

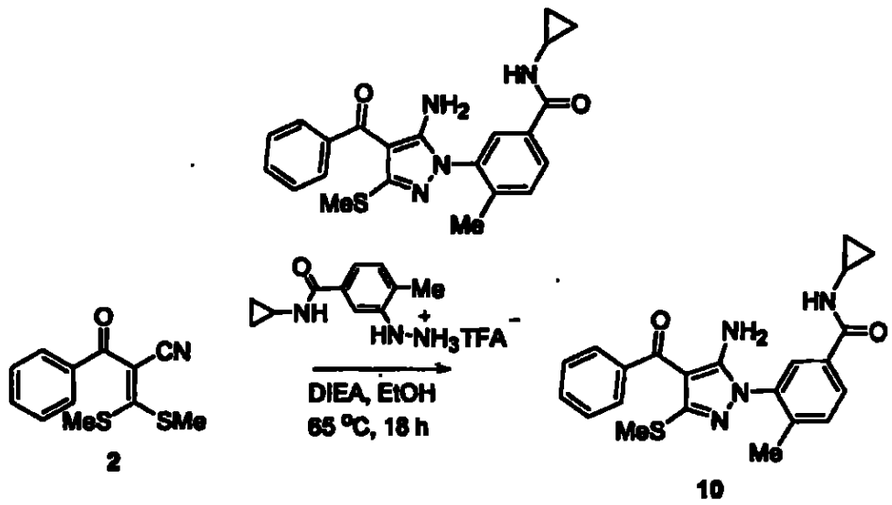


A una solución de terbutil-éster del ácido 4-[5-amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico **8** (5.0 miligramos, 0.0089 milimoles), en diclorometano (2.0 mililitros) se le agregó ácido trifluoroacético (0.5 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se removieron los volátiles al vacio y el residuo se lavó con éter y una pequeña cantidad de EtOAc para dar la 3-[5-amino-4-benzoil-3-(piperidin-4-iloxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida, sal de trifluoroacetato **9** deseada, como un sólido amarillo (3.0 miligramos, 59 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.75 minutos; MS m/z 460.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.50 (d, J = 4.0, 1H), 8.33 (bs,

2H), 7.90 (d, J = 8.0, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.0, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 4H), 7.03 (bs, 2H), 4.82 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 0.57 (m, 2H) ppm.

EJEMPLO 36

Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-3-metil-sulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

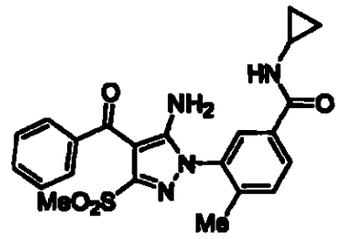


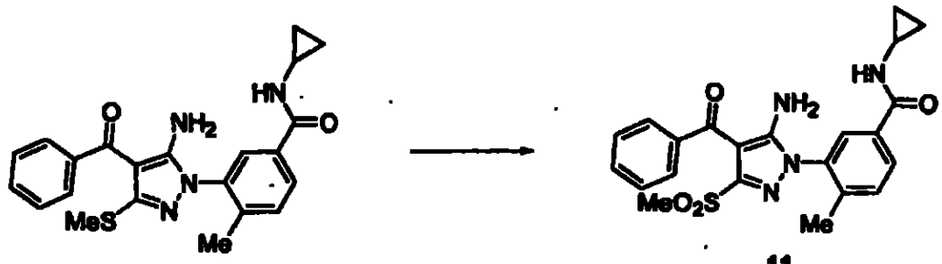
A una solución de benzoil-3,3-bis-metil-sulfanil-acrilonitrilo **2** (0.218 gramos, 0.874 milimoles) en etanol (5 mililitros) se le agregó sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (0.243 gramos, 0.874 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.152 mililitros, 0.874 milimoles). La mezcla se calentó a 65°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los solventes se removieron al vacío. El residuo se diluyó en una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con

EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, gradiente de 65 a 100 por ciento EtOAc/hexanos). El producto se purificó adicionalmente lavando con una mezcla caliente de EtOAc y hexanos para dar la 3-(5-amino-4-benzoil-3-metil-sulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida **10** deseada como un sólido blanco (57 miligramos, 16 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.34 minutos; MS m/z 407.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.50 (d, J = 4.0, 1H), 7.93 (dd, J = 1.2, 7.9, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 - 7.57 (m, 6H), 6.85 (bs, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 0.69 (m, 2H), 0.58 (m, 2H) ppm; ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 189.3, 165.9, 152.8, 148.0, 140.4, 139.3, 135.4, 132.9, 131.2, 130.6, 128.4, 128.1, 127.2, 126.6, 102.0, 23.0, 17.3, 13.4, 5.6 ppm.

EJEMPLO 37

Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-3-metan-sulfonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida





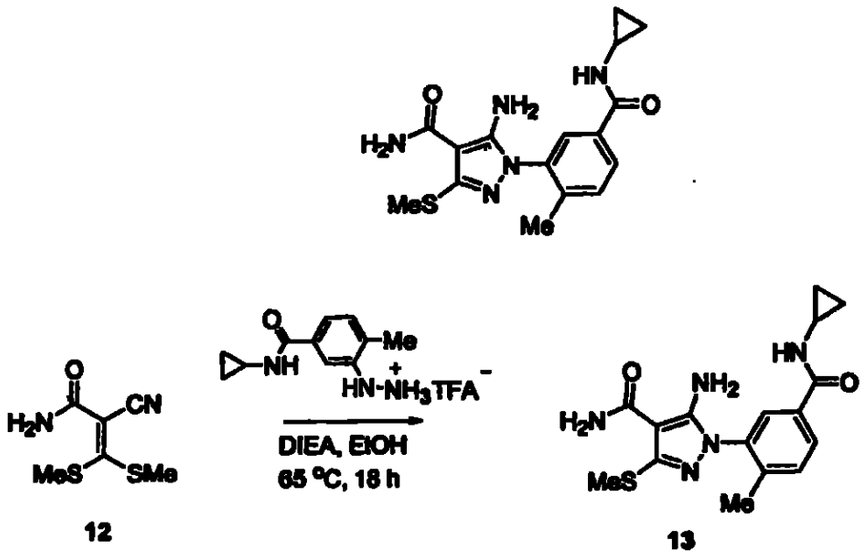
10 11

A una suspensión de 3-(5-amino-4-benzoil-3-metil-sulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida **10** (40 miligramos, 0.098 milimoles) en diclorometano (1 mililitro), se le agregó ácido 3-cloro-peroxi-benzoico (70 a 75 por ciento, 53 miligramos, 0.22 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se almacenó a 4°C durante la noche. Después de calentar a temperatura ambiente, el producto empezó a precipitarse. El sólido blanco se recolectó en un embudo de vidrio poroso y se lavó con diclorometano y éter para dar la 3-(5-amino-4-benzoil-3-metan-sulfonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida **11** deseada (27 miligramos, 63 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.98 minutos; MS m/z 439.08 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.53 (d, J = 3.7, 1H), 7.97 (d, J = 8.1, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.2, 1H), 7.48 - 7.64 (m, 5H), 6.30 (bs, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 0.69 (m, 2H), 0.58 (m, 2H) ppm.

EJEMPLO 38

Preparación de la amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-

pirazol-4-carboxílico

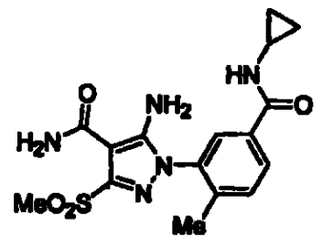


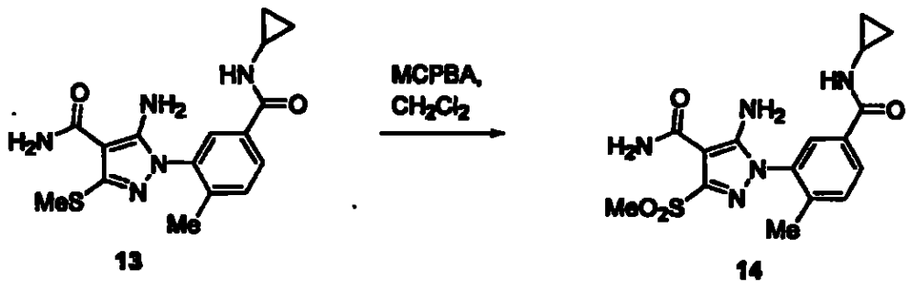
A una solución de 2-ciano-3,3-bis-metil-sulfanil-acrilamida **12** (100 miligramos, 0.574 milimoles) en etanol (5 mililitros) se le agregó sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (0.183 gramos, 0.574 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.100 mililitros, 0.574 milimoles). La mezcla se calentó a 65°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los solventes se removieron al vacío. Se agregó EtOAc al residuo y un sólido se precipitó. El sólido se recolectó en un embudo de vidrio poroso y se lavó con EtOAc y éter para dar la amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico **13** deseado. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.98 minutos; MS m/z 439.08 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.47 (d, J = 3.7, 1H),

7.90 (d, J = 7.9, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0, 1H), 6.81 (bs, 2H), 6.30 (s, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.68 (m, 2H), 0.57 (m, 2H) ppm.

EJEMPLO 39

Preparación de la amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metan-sulfonil-1H-pirazol-4-carboxílico





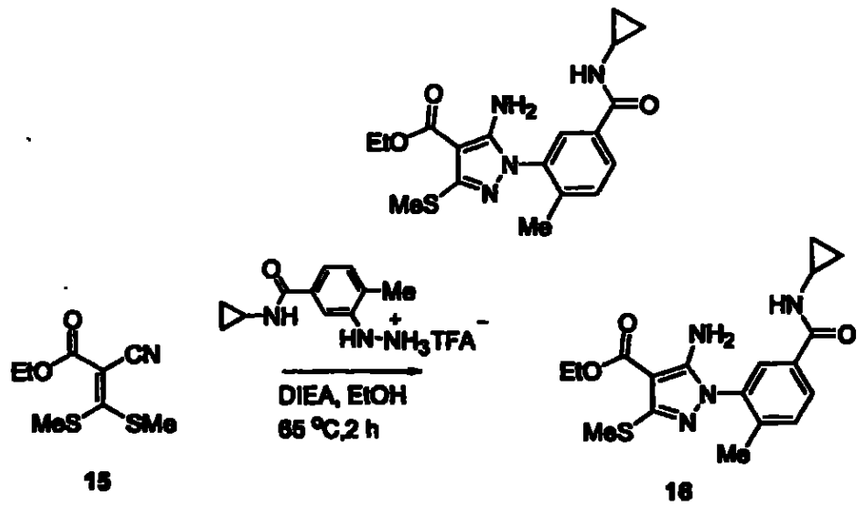
13 14

A una suspensión de amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico **13** (100 miligramos, 0.289 milimoles) en diclorometano (3 mililitros), se le agregó ácido 3-cloro-peroxi-benzoico (70 al 75 por ciento, 157 miligramos, 0.637 milimoles). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se agitó vigorosamente

durante f minutos. La suspensión resultante se filtró sobre un embudo de vidrio poroso, y el sólido recolectado se lavó tres veces con H_2O, y tres veces con éter para dar la amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metan-sulfonil-1H-pirazol-4-carboxílico **14** deseado como un sólido blanco (87 miligramos, 80 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.66 minutos; MS m/z 378.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.6, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.8, 1H), 7.46 (bs, 2H), 6.74 (bs, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 0.68 (m, 2H), 0.55 (m, 2H) ppm.

EJEMPLO 40

Preparación del etil-éster de ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-sulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico

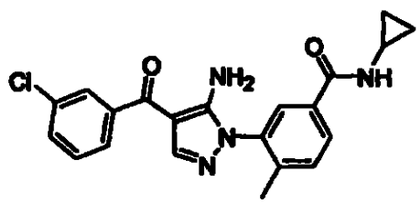


A una solución del etil-éster de ácido 2-ciano-3,3-bis-metil-sulfanil-acrílico **15** (78.0 miligramos, 0.359 milimoles) en etanol (3 mililitros) se le agregó sal del ácido trifluoroacético de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (0.100 gramos, 0.313 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.0626 mililitros, 0.359 milimoles). La mezcla se calentó a 65°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los solventes se removieron al vacío. Se agregaron EtOAc y éter al residuo, y se precipitó un sólido. El sólido se recolectó en un embudo de vidrio poroso y se lavó con EtOAc y éter para dar el etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-sulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico **16** deseado como un sólido blanco (80 miligramos, 59 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.18 minutos; MS m/z 375.1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.47 (d, J = 3.7, 1H), 7.90 (d, J = 7.9, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0, 1H), 6.81 (bs, 2H), 6.30 (s, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.68 (m, 2H), 0.57 (m, 2H) ppm. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.66 minutos; MS m/z 378.1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.50 (d, J = 2.6, 1H), 7.92 (d, J = 7.9, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.9, 1H), 6.24 (bs, 2H), 4.22 (q, J = 6.6, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.29 (t, J = 6.7, 3H), 0.72 (m, 2H), 0.58 (m, 2H) ppm; ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 166.0, 163.1, 151.8, 148.5,

139.4, 135.8, 132.9, 131.1, 128.2, 126.7, 91.3, 58.9, 23.0, 17.2, 14.4, 12.3, 5.6 ppm.

EJEMPLO 41

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-clorobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



A. 2-(3-clorobenzoil)-3-fenil-amino-acrilonitrilo

Una solución de 3-cloro-benzoil-acetonitrilo (476 miligramos, 2.66 milimoles, 1.0 equivalentes) y difenil-formamidina (522 miligramos, 2.66 milimoles, 1.0 equivalentes) en 25 mililitros de tolueno se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se calentó a 100°C durante la noche. La solución se enfrió y se diluyó con hexanos. El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado (566 miligramos, 75 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.97 minutos; MS m/z 283.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN ($CDCl_3$), δ 8.06 (d, J = 13.2 Hz, 1H). 7.85 (m, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.27 (m, 4H) ppm.

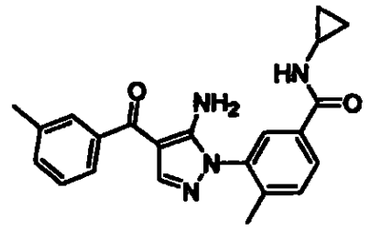
B. 3-[5-amino-4-(3-cloro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

Una solución de 2-(3-cloro-benzoil)-3-fenil-amino-acrilonitrilo (63 miligramos, 0.22 milimoles, 1.0

equivalentes), trifluoroacetato de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (72 miligramos, 0.22 milimoles, 1 equivalente), y trietil-amina (31 microlitros, 0.22 milimoles, 1.0 equivalentes), en 10 mililitros de etanol se calentó a 65°C durante 20 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice se empacó y se eluyó con 7/3 hexanos/acetato de etilo para remover los subproductos, seguido por 3/2 acetato de etilo/hexanos para eluir el compuesto del título (33 miligramos, 38 por ciento) como un sólido color café. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-95) t_R 2.35 minutos; MS m/z 395.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD), δ 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (m, 4H), 7.55 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.80 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 0.63 (d, J = 2.0 Hz, 2H) ppm; ^{13}C RMN (CD_3OD), δ 187.1, 168.1, 151.9, 141.0, 140.9, 140.0, 134.9, 133.8, 132.8, 130.9, 130.5, 129.4 128.1, 127.0, 126.1, 125.6, 102.6, 22.1, 15.7, 4.6 ppm.

EJEMPLO 42

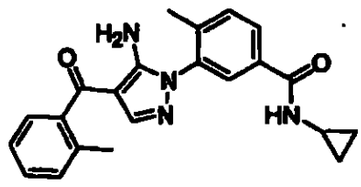
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 41, excepto que se utilizó 3-metil-benzoil-acetonitrilo en lugar de 3-cloro-benzoil-acetonitrilo. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-95) t_R 2.27 minutos; MS m/z 375.16 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD), δ 7.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 2.85 (hepteto, J = 3.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 0.80 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 0.64 (s, 2H) ppm.

EJEMPLO 43

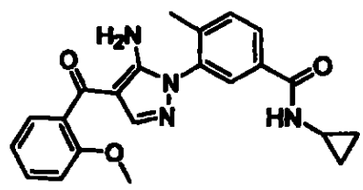
Preparación de 3-[5-amino-4-(2-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 41, excepto que se utilizó 2-metil-benzoil-acetonitrilo en lugar de 3-cloro-benzoil-acetonitrilo. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.21 minutos; MS m/z 375.15 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 44

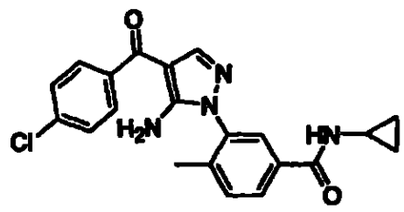
Preparación de 3-[5-amino-4-(2-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 41, excepto que se utilizó 2-metoxi-benzoil-acetonitrilo en lugar de 3-cloro-benzoil-acetonitrilo. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.03 minutos; MS m/z 391.16 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 45

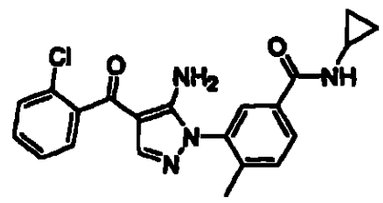
Preparación de 3-[5-amino-4-(4-cloro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 41, excepto que se utilizó 3-metil-benzoil-acetonitrilo en lugar de 3-cloro-benzoil-acetonitrilo. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.65 minutos; MS m/z 394.2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 46

Preparación de 3-[5-amino-4-(2-cloro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



A. 2-(2-cloro-benzoil)-3-fenil-amino-acrilonitrilo

Una solución de 2-cloro-benzoil-acetonitrilo (1.0 gramos, 5.6 milimoles, 1.0 equivalentes) y difenil-

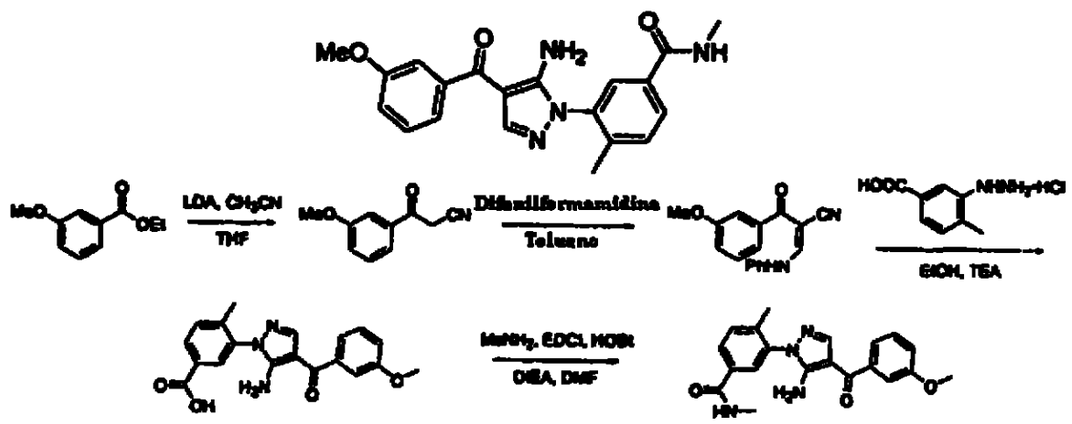
formamidina (1.10 gramos, 5.6 milimoles, 1.0 equivalentes) en 50 mililitros de tolueno se calentó a 85°C durante la noche. La fuente de calor se removió y el producto deseado comienza a precipitarse de la solución lentamente. El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado (826 miligramos, 52 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 3.13 minutos; MS m/z 283.2 $[M+H]^+$.

B. 3-[5-amino-4-(2-cloro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

Una solución de 2-(2-cloro-benzoil)-3-fenil-amino-acrilonitrilo (93 miligramos, 0.33 milimoles, 1.0 equivalentes), trifluoroacetato de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (104 miligramos, 0.33 milimoles, 1 equivalente) y trietilamina (31 microlitros, 0.22 milimoles, 1.0 equivalentes) en 20 mililitros de etanol se calentó a 60°C durante 48 minutos. Después de enfriar, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo mínimo. Se agregaron 100 mililitros de dietil-éter y el precipitado se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado (50 miligramos, 39 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.51 minutos; MS m/z 395.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO), δ 8.50 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (m, 5H) 7.32 (s, 1H), 7.01 (s, 2H) 3.37 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.09 (t, 2H), 0.68 (m, 2H), 0.58 (m, 2H) ppm.

EJEMPLO 47

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-4,N-dimetil-benzamida



A. 3-metoxi-benzoil-acetonitrilo

A una solución de 3-metoxi-benzoato de etilo (3.05 mililitros, 18.6 milimoles, 1 equivalente) y acetonitrilo (1.19 mililitros, 22.9 milimoles, 1.23 equivalentes) en 5 mililitros de tetrahidrofurano a -50°C bajo N_2 se le agregó, por medio de una cánula, una solución recién preparada de LDA (di-isopropil-amina, 5.3 mililitros, 38.0 milimoles, 2.04 equivalentes y 2.5M de n-butil-litio en hexanos, 15.25 mililitros, 38.0 milimoles, 2.04 equivalentes). La reacción se agitó a esta temperatura durante 3 horas y luego se calentó a 0°C durante 1 hora. La reacción se apagó con 10 mililitros de NH_4Cl saturado y se dejo calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El

residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el producto como un sólido blanco.

B. 2-(3-metoxi-benzoil)-3-fenil-amino-acrilonitrilo

Una solución de 3-metoxi-benzoil-acetonitrilo (1.20 gramos, 68.5 milimoles, 1.0 equivalentes), y difenil-formamidina (1.34 gramos, 68.5 milimoles, 1.0 equivalentes) en 25 mililitros de tolueno se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se calentó a 100°C durante la noche. La solución se enfrió y se diluyó con hexanos. El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 3.05 minutos; MS m/z 279.2 $[M+H]^+$.

C. Ácido 3-[5-amino-4-(3-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-4-metil-benzoico

Una solución de 2-(3-cloro-benzoil)-3-fenil-amino-acrilonitrilo (63 miligramos, 0.22 milimoles, 1.0 equivalentes), clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico (72 miligramos, 0.22 milimoles, 1 equivalente), y trietil-amina (31 microlitros, 0.22 milimoles, 1.0 equivalentes) en 10 mililitros de etanol se calentó a 65°C durante 20 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice empacado, y se eluyó con 7/3 hexanos/acetato de etilo para remover los

180
174

subproductos seguido por 3/2 acetato de etilo/hexanos para eluir el compuesto del título (15 miligramos, 32 por ciento) como un sólido color café. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.13 minutos; MS m/z 352.2 $[M+H]^+$.

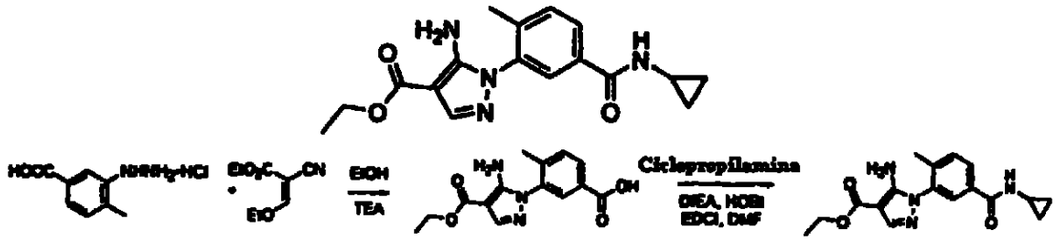
D. 3-[5-amino-4-(3-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-4,N-dimetil-benzamida

A una solución agitada del ácido C de 3-[5-amino-4-(3-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-4-metil-benzoico (50 miligramos, 0.14 milimoles, 1.0 equivalentes), en 10 mililitros de dimetil-formamida, se le agregaron EDCI (41 miligramos, 0.21 milimoles, 1.5 equivalentes), HOBt (29 miligramos, 1.5 milimoles, 2.0 equivalentes), y di-isopropil-etil-amina (55 miligramos, 0.43 milimoles, 3.0 equivalentes), y la solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, cuando se agregó el clorhidrato de metil-amina (13 miligramos, 0.19 milimoles, 1.5 equivalentes), y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (300 mililitros), se lavó con agua (25 mililitros, 2 veces) y salmuera (25 mililitros), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el producto (15 miligramos, 32 por ciento) como un sólido color café: HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.97 minutos; MS m/z 365.2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 48

Preparación de etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-

ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



A. Etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-carboxi-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución agitada de clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico (Ejemplo 3A, 478 miligramos, 2.36 milimoles, 1.0 equivalentes) en 20 mililitros de etanol, se le agregaron ciano-acrilato de etil-(etoxi-metileno) (399 miligramos, 2.36 milimoles, 1.0 equivalentes) y trietil-amina (329 microlitros, 2.36 milimoles, 1.0 equivalentes). y la mezcla se calentó a 65°C durante 5 horas. Después de reposar a temperatura ambiente durante la noche, se le agregaron de manera adicional clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico (159 miligramos, 0.78 milimoles, 0.3 equivalentes) y trietil-amina (110 microlitros, 0.78 milimoles, 0.3 equivalentes), y se calentó durante 2.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (elución en gradiente de 7/3 a 1/1 de hexanos/EtOAc para eluir los

subproductos, seguida por EtOAc y 9/1 de EtOAc/MeOH para eluir el producto), para proporcionar el producto como un sólido color café (464 miligramos, 68 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-95) t_R 1.87 minutos; MS m/z 290.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD), δ 8.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.35 (d, J = 7.1Hz, 3H), ppm; ^{13}C RMN (CD_3OD), δ 166.5, 163.8, 150.4, 141.7, 139.9, 135.3, 130.8, 129.5, 128.6, 93.8, 58.8, 15.8, 12.9 ppm.

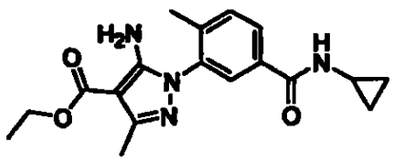
B. Etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución de etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-carboxi-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (47 miligramos, 0.16 milimoles, 1.0 equivalentes), EDCI (62 miligramos, 0.32 milimoles, 2.0 equivalentes), HOBt (44 miligramos, 0.32 milimoles, 2.0 equivalentes), y di-isopropil-etil-amina (119 microlitros, 0.32 milimoles, 2.0 equivalentes) en dimetil-formamida (5 mililitros), la cual se había agitado a temperatura ambiente durante 15 minutos, se le agregó ciclopropil-amina (23 microlitros, 0.32 milimoles, 2.0 equivalentes). Después de agitar durante la noche, la solución se diluyó con EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, y se eluyó con

8/2 de EtOAc/hexanos, para proporcionar el producto como un aceite incoloro (42 miligramos, 79 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-95) t_R 1.84 minutos; MS m/z 329.09 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD), δ 7.96 (s, 1H, NH), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (dd, J = 12.3, 7.0 Hz, 2H), 0.63 (dd, J= 7.0, 4.5 Hz, 2H) ppm ; ^{13}C RMN (CD_3OD), δ 170.1, 165.8, 152.3, 142.1, 141.8, 137.2, 134.6, 132.8, 130.0, 128.2, 128.1, 95.8, 60.8, 24.1, 17.6, 14.9, 6.6 ppm.

EJEMPLO 49

Preparación de etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



A. Etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-carboxi-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución agitada de clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico (Ejemplo 3A, 353 miligramos, 1.74 milimoles, 1.0 equivalentes) en 15 mililitros de etanol, se le agregó etil-éster del ácido 2-ciano-3-etoxi-but-2-enóico (se preparó como se describe en Xia y colaboradores, *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 4372) (319 miligramos, 1.746 milimoles, 1.0

equivalentes) y trietil-amina (242 microlitros, 1.74 milimoles, 1.0 equivalentes), y la mezcla se calentó a 65°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (se cargó con CH_2Cl_2, y se empacó y se eluyó con un gradiente de 6/4 de hexanos/EtOAc para eluir los subproductos, seguido por 8/2 de EtOAc/hexanos y 8/2 de EtOAc/MeOH para eluir el producto), para proporcionar el producto como un sólido color café (464 miligramos, 68 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-95) t_R 1.97 minutos; MS m/z 304.1 $[M+H]^+$.

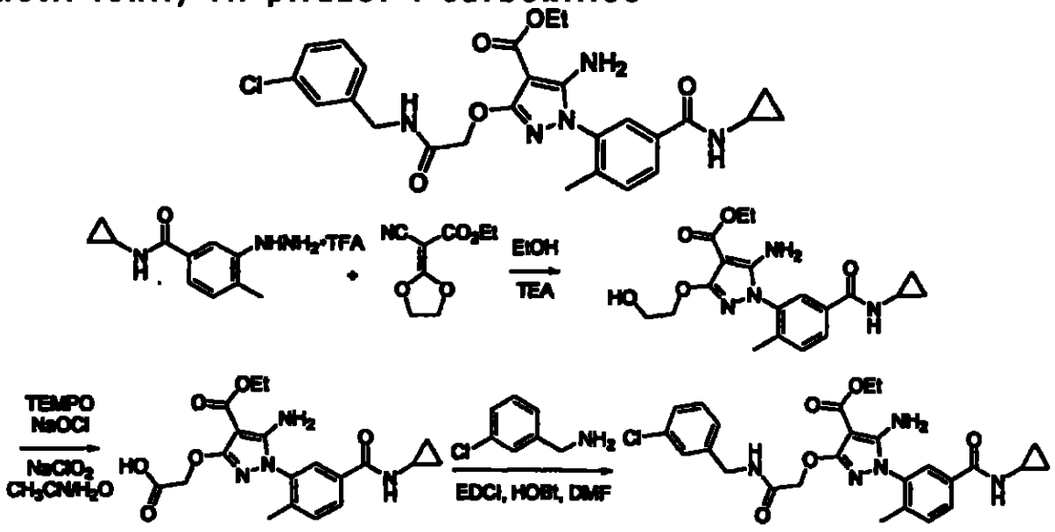
B. Etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución de etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-carboxi-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 miligramos, 0.49 milimoles, 1.0 equivalentes), EDCI (190 miligramos, 0.98 milimoles, 2.0 equivalentes), HOBt (134 miligramos, 0.98 milimoles, 2.0 equivalentes), y di-isopropil-etil-amina (362 microlitros, 0.98 milimoles, 2.0 equivalentes) en dimetil-formamida (5 mililitros), la cual se había agitado a temperatura ambiente durante 15 minutos, se le agregó ciclopropil-amina (68 microlitros, 0.98 milimoles, 2.0 equivalentes). Después de agitar durante la noche, la solución se diluyó con EtOAc y agua, y la capa orgánica se

lavó con agua (2 veces) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (elución de gradiente, 3/2 EtOAc/hexanos, luego EtOAc al 100 por ciento), para proporcionar el producto como un sólido blanco (29 miligramos, 17 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-95) t_R 1.97 minutos; MS m/z 343 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD), δ 7.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 0.62 (s, 2H) ppm; ^{13}C RMN (CD_3OD), δ 168.1, 164.4, 151.3, 149.8, 140.1, 135.2, 132.6, 130.7, 127.9, 126.3, 92.0, 58.6, 22.1, 15.7, 12.9, 12.6, 4.6 ppm.

EJEMPLO 50

Preparación de etil-éster del ácido 5-amino-3-[(3-cloro-bencil-carbamoil)-metoxi]-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



A. Etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico

Una solución agitada de etil-éster del ácido ciano-[1,3]-dioxolan-2-iliden-acético (se preparó como se describe en Neidlein y Kikelj, *Synthesis*, 1998, 981, 266 miligramos, 1.45 milimoles, 1.0 equivalentes), trifluoroacetato de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (Ejemplo 6C, 463 miligramos, 1.45 milimoles, 1.0 equivalentes), y trietil-amina (405 microlitros, 2.9 milimoles, 2.0 equivalentes) en 20 mililitros de etanol, se calentó a 65°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (eluido con 1/1 hexanos/EtOAc, seguido por EtOAc al 100 por ciento), para proporcionar el compuesto deseado como un sólido bronceado (350 miligramos, 62 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-95) t_R 1.59 minutos; MS m/z 389.06 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD), δ 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 14.9, 6.9 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 0.63 (s, 2H) ppm.

B. Etil-éster del ácido 5-amino-3-carboxi-metil-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-

carboxílico

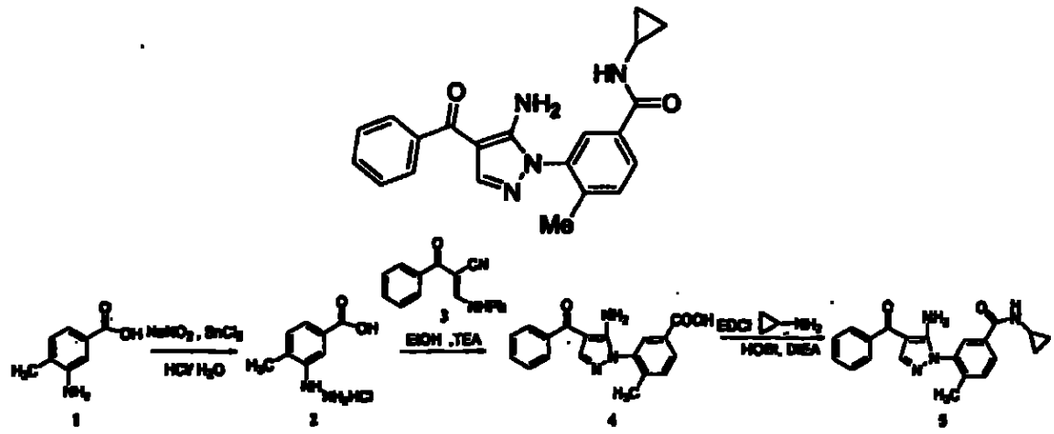
A una solución agitada de alcohol 50A (48 miligramos, 0.12 milimoles, 1.0 equivalentes) en 5 mililitros de acetonitrilo se le agregó 2,2',6,6'-tetrametil-piperidiniloxil (TEMPO) (catalizador) y la solución se calentó a 35°C. Luego se agregaron por goteo simultáneamente una solución de clorito de sodio (17 miligramos, 0.24 milimoles, 2.0 equivalentes) en 2 mililitros de agua (2 mililitros) y una solución acuosa de hipoclorito de sodio diluido al 2 por ciento (1 mililitro), y el calentamiento se continuó durante 24 horas. Se convirtió a un color naranja claro. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con agua, luego se apagó con Na_2SO_3 1M y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se lavó con EtOAc, luego el pH de la capa acuosa se ajustó de un pH = 8 a un pH = 2 con HCl 3M, y se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos de CH_2Cl_2 se secaron y se concentraron para proporcionar el producto como un sólido amarillo. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-95) t_R 1.70 minutos; MS m/z 403.02 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD), δ 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73, (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 0.62 (s, 2H) ppm; ^{13}C RMN (CD_3OD), δ 171.1, 170.2, 168.4, 163.6, 159.7, 151.3, 140.5, 135.2, 132.5, 130.7, 127.6, 126.2, 80.9, 59.6, 58.7, 22.1, 15.8, 12.5, 4.6 ppm.

C. Etil-éster del ácido 5-amino-3-[(3-cloro-bencil-carbamoil)-metoxi]-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución agitada del ácido 50B (28 miligramos, 0.7 milimoles, 1.0 equivalentes), EDCI (32 miligramos, 0.17 milimoles, 2.4 equivalentes), HOBt (22 miligramos, 0.16 milimoles, 2.4 equivalentes) en 3.0 mililitros de dimetil-formamida a temperatura ambiente, se le agregó 3-cloro-bencil-amina (18 microlitros, 0.07 milimoles, 1.0 equivalentes), y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 veces) y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, se eluyó con 9/1 de EtOAc/hexanos, para proporcionar el producto como un aceite transparente (16 miligramos, 44 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-95) t_R 2.34 minutos; MS m/z 525.99 $[M+H]^+$; ^1H RMN (CD_3OD), δ 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 4.73, (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (dd, J = 12.3, 6.7 Hz, 2H), 0.62 (d, J = 2.2 Hz, 2H) ppm; ^{13}C RMN (CD_3OD), δ 168.9, 168.3, 163.4, 159.6, 151.1, 140.3, 140.1, 135.2, 133.6, 132.6, 130.8, 129.1, 127.7, 126.6, 126.4, 125.0, 66.3, 58.8, 41.1, 22.1, 15.9, 12.9, 4.6 ppm.

EJEMPLO 51

Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



A. Clorhidrato del ácido 3-hidrazino-4-metil-benzoico

Una solución del ácido 3-amino-4-metil-benzoico 1 (100 gramos, 0.66 moles, 1.0 equivalentes) en agua (1.78 litros) se enfrió de 0°C a 5°C utilizando agua helada. Se agregaron en secuencia HCl concentrado (1.78 litros) y nitrito de sodio (68.5 gramos, 0.99 moles, 1.5 equivalentes) de 0°C a 5°C. La mezcla de reacción se agitó de 0°C a 5°C durante 1 hora. Se agregó dihidrato de cloruro estanoso (336 gramos, 1.488 moles, 2.25 equivalentes) en HCl concentrado (540 mililitros) de 0°C a 5°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El sólido formado durante el curso de la reacción se filtró y se lavó con agua (500 mililitros, 3 veces). Se secó al vacío de 25°C a 30°C durante

15 horas para proporcionar el compuesto; entonces el material crudo (110 gramos) se disolvió en etanol (1 litro) y se agitó a 70°C durante 1 hora. El material se filtró en caliente y se lavó con etanol (50 mililitros) y se secó al aire para obtener la hidrazina 2 pura (60 gramos, 45 por ciento) como un sólido blanco.

B. Ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico

A una solución agitada de la hidrazina 2 (59 gramos, 0.29 moles, 1.0 equivalentes) en etanol (4.5 litros) se le agregó el 3 (65 gramos, 0.262 moles, 0.9 equivalentes, preparación: Grothasu, Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 1334 (1936)) y trietil-amina (29 gramos, 0.29 moles, 1.0 equivalentes). La mezcla se calentó a 65°C. A 65°C, la mezcla de reacción se hizo homogénea y se agitó a 65°C durante 4 horas. El producto se precipitó durante la reacción. Los sólidos se filtraron en condición caliente, y se secaron para proporcionar el ácido 4 (45 gramos, 53 por ciento) como un sólido cristalino blanco. La HPLC (Columna C18 Waters X-Terra de 5 micras, de 4.6 milímetros x 250 milímetros, 1.0 mililitros/minuto, fase móvil: TEA al 0.1 por ciento en H_2O/acetonitrilo 40/60, elución de 30 minutos) t_R 2.12 minutos, pureza del 96.6 por ciento; ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) es consistente con el Ejemplo 3.

C. 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-

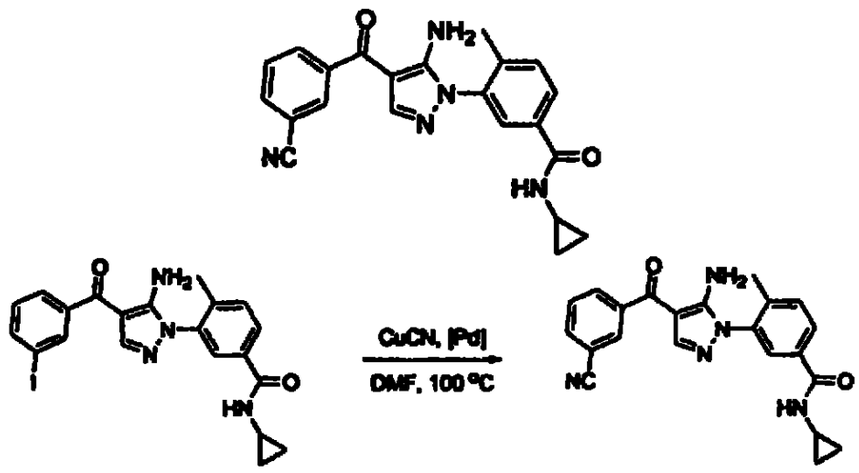
metil-benzamida

A una solución agitada del ácido 4 (46 gramos, 0.143 moles, 1.0 equivalentes) en dimetil-formamida (1.9 litros) se le agregó EDCI (57.5 gramos, 0.299 moles, 2.09 equivalentes), HOBt (41.4 gramos, 0.306 moles, 2.14 equivalentes) y di-isopropil-etil-amina (76.6 gramos, 0.59 moles, 4.15 equivalentes) y la solución se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Entonces se enfrió de 15°C a 20°C y se le agregó ciclopropil-amina (20.6 gramos, 0.36 moles, 2.51 equivalentes), y se agitó a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante TLC. Después de 14 horas, debido a que la reacción no estaba completa, se agregó ciclopropil-amina adicional (9.36 gramos, 0.16 moles, 1.14 equivalentes), y se continuó la agitación durante dos horas. Se removió la dimetil-formamida bajo presión reducida de 50°C a 55°C. Al residuo se le agregaron EtOAc (1 litro) y agua (500 mililitros), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo y la capa orgánica se recolectó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 mililitros, 2 veces). La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio (500 mililitros, 2 veces) y salmuera (500 mililitros, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Al residuo se le agregó EtOAc/diclorometano/hexano (50 mililitros/50 mililitros/50 mililitros), la mezcla se agitó durante 10 minutos, y se filtró

para proporcionar el producto (34.1 gramos, 65.7 por ciento) como un sólido cristalino blanco. La HPLC (Columna C18 Waters X-Terra de 5 micras, de 4.6 milímetros x 250 milímetros, 1.0 mililitros/minuto, fase móvil: TEA al 0.1 por ciento en H_2O/acetonitrilo 50/50, elución de 30 minutos) t_R 5.53 minutos, pureza del 99.3 por ciento; MS m/z 360 $[M]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) es consistente con el Ejemplo 4.

EJEMPLO 52

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-ciano-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

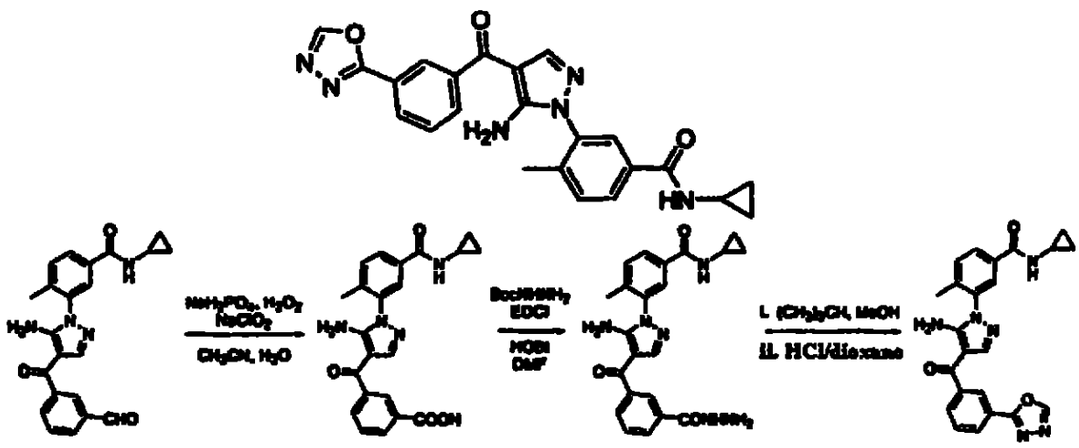


A una solución de 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (110 miligramos, 0.23 milimoles) en dimetil-formamida (50 mililitros) se le agregaron CuCN (40 miligramos, 0.45 milimoles) y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (catalítico), y la mezcla se calentó a 100°C durante la noche bajo N_2. El solvente se removió y el

residuo se suspendió en EtOAc, y los sólidos se filtraron. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc). El producto se obtuvo como un sólido beige (30 miligramos, 34 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.02 minutos; MS m/z 386.13 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 53

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-[1,3,4]-oxadiazol-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



A. Ácido 3-[5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-benzoico.

A una solución agitada de 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (900 miligramos) en CH_3CN (25 mililitros), se le agregaron NaH_2PO_4 (55 miligramos en 2 mililitros de agua) y H_2O (1.3

gramos, solución al 30 por ciento en agua), seguido por la adición por goteo de una solución acuosa de $NaClO_2$ (365 miligramos) a 10°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 horas, antes de agregarse Na_2SO_3. El solvente se removió, y el residuo se disolvió en EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con EtOAc, seguido por EtOAc:AcOH = 100:1, para proporcionar el intermediario deseado como una espuma beige (345 miligramos, 37 por ciento).

B. 3-[5-amino-4-(3-hidrazino-carbonil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

Se disolvieron el compuesto 53A (50 miligramos, 0.12 milimoles), carbazato de terbutilo (33 miligramos, 0.24 milimoles), EDCI (46 miligramos, 0.24 milimoles), y HOBt (37 miligramos, 0.24 milimoles), en dimetil-formamida (5 mililitros, seca), y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió, el residuo se disolvió en EtOAc, y los orgánicos se lavaron con agua, solución acuosa de K_2CO_3, salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4. Luego se agregó TFA/DCE (5 mililitros, 1:1), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se removió, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución acuosa de K_2CO_3, y se secó sobre Na_2SO_4. El solvente se removió para proporcionar el compuesto B como

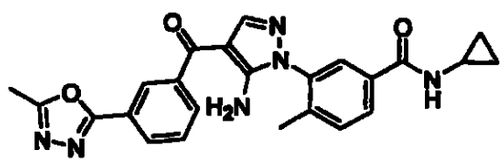
un sólido beige (45 miligramos, 88 por ciento).

C. 3-[5-amino-4-(3-[1,3,4]-oxadiazol-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

Se agregó ortoformato de trimetilo (2 mililitros) a la solución del compuesto 53B en MeOH (2 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió, el residuo sólido se disolvió en 1,4-dioxano, y se agregaron cinco gotas de una solución 4M de HCl en dioxano, y la mezcla se calentó en el horno de microondas a 120°C durante 30 minutos. El solvente se removió, el residuo se disolvió en EtOAc, y los orgánicos se lavaron con agua, salmuera, y el producto crudo se purificó mediante TLC de preparación (EtOAc:MeOH = 95:5), para proporcionar el producto como un sólido beige (25 miligramos, 63 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.81 minutos; MS m/z 429.13 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 54

Preparación de 3-{5-amino-4-[3-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

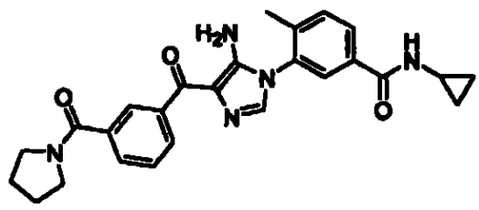


Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo

53, excepto que se utilizó ortoacetato de trimetilo en lugar de ortoformato de trimetilo. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.84 minutos; MS m/z 443.15 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 55

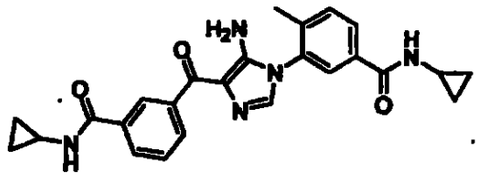
Preparación de 3-{5-amino-4-[3-(pirrolidin-1-carbonil)-benzoil]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 21, excepto que se utilizó pirrolidina en lugar de isopropilamina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.93 minutos; MS m/z 458.2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 56

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-ciclopropil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

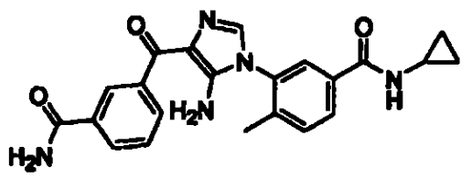


Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 21, excepto que se utilizó ciclopropilamina en lugar de la isopropil-amina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R

1.74 minutos; MS m/z 444.14 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 57

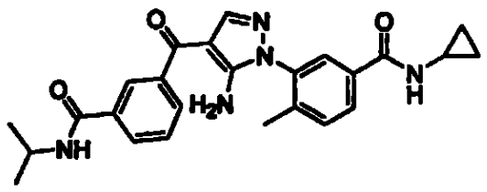
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 21, excepto que se utilizó amoniaco en lugar de isopropil-amina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.51 minutos; MS m/z 404.2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 58

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-isopropil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

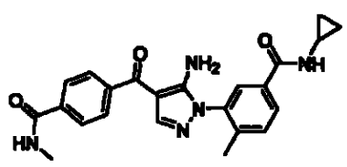
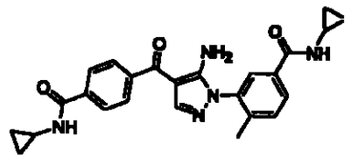
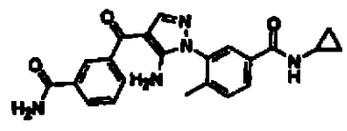


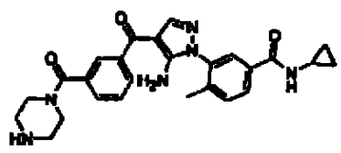
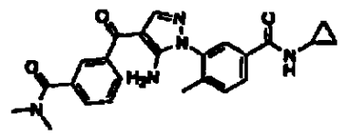
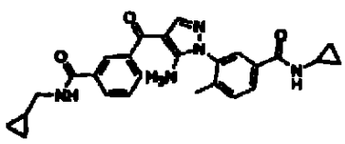
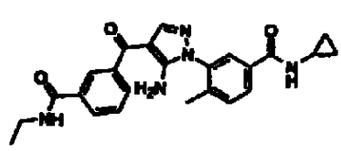
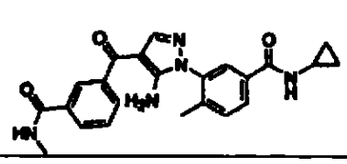
Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 21B, excepto que se utilizó ácido 3-[5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-benzoico en lugar del ácido 3-[5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-imidazol-4-carbonil]-benzoico. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.89 minutos; MS m/z 446.2 $[M+H]^+$.

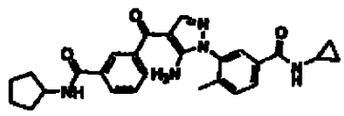
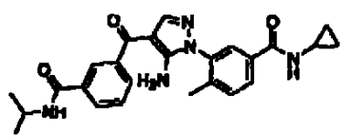
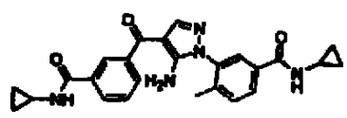
EJEMPLOS 59 - 69

Los siguientes ejemplos se prepararon con un procedimiento similar al del Ejemplo 58, excepto que se utilizó la amina apropiada en lugar de la isopropil-amina.

Tabla 1.

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t_R(min)	MS m/z $[M+H]^+$
59		3-[5-amino-4-(4-metil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.03	418.2
60		3-[5-amino-4-(4-ciclopropil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.77	444.26
61		3-[5-amino-4-(3-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.64	404.16

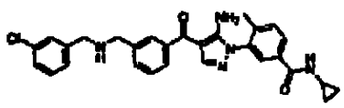
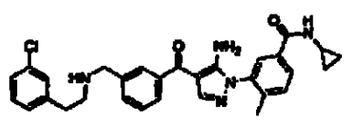
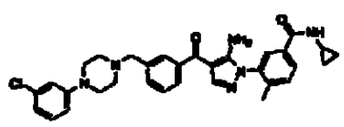
62		3-{5-amino-4-[3-(piperazin-1-carbonil)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.27	473.21
63		3-[5-amino-4-(3-dimetil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.71	432.21
64		3-{5-amino-4-[3-(ciclopropil-metil-carbamoil)-benzoil]-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.9	458.25
65		3-[5-amino-4-(3-etil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.77	432.18
66		3-[5-amino-4-(3-metil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-	1.69	418.17

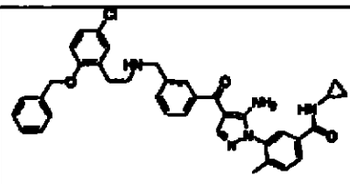
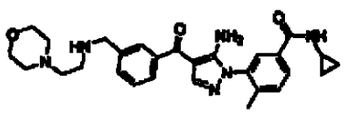
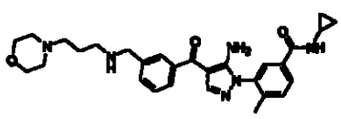
		N-ciclopropil-4-metil-benzamida		
67		3-[5-amino-4-(3-ciclopentil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.0	472.23
68		3-[5-amino-4-(3-isopropil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.89	446.2
69		3-[5-amino-4-(3-ciclopropil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.82	444.15

EJEMPLOS 70 - 75

Los siguientes ejemplos se prepararon con un procedimiento similar al del Ejemplo 11, excepto que se utilizó la amina apropiada en lugar de la 1-metil-piperazina.

Tabla 2

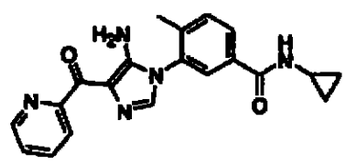
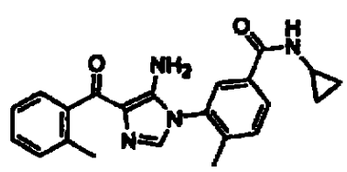
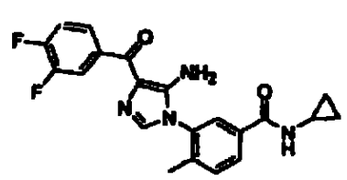
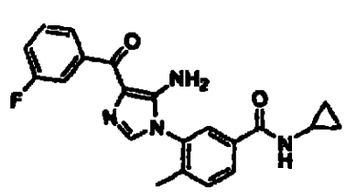
Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t_R(min)	MS m/z $[M+H]^+$
70		3-(5-amino-4-{3-[(3-cloro-bencil-amino)-metil-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.74	514.17
71		3-[5-amino-4-(3-{[2-(3-cloro-fenil)-etil-amino]-metil}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.74	528.2
72		3-(5-amino-4-{3-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-benzoil)-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.82	569.23
73		3-[5-amino-4-(3-{[2-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etil-amino]-	2.11	634.2

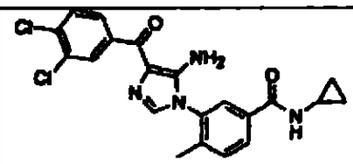
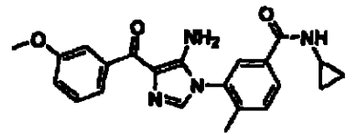
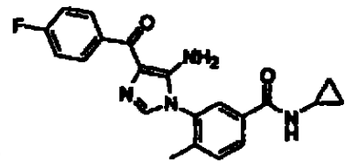
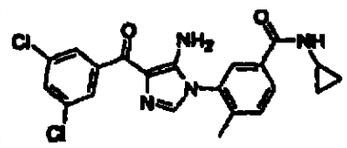
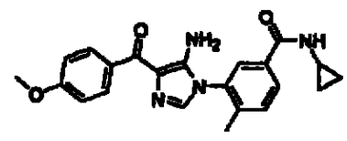
		metil}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida		
74		3-(5-amino-4-{3-[(2-morfolin-4-il-etil-amino)-metil]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.03	503.22
75		3-(5-amino-4-{3-[(3-morfolin-4-il-propil-amino)-metil]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.02	517.25

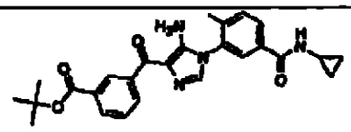
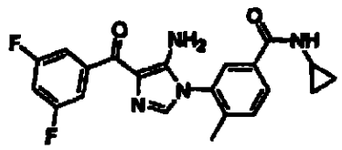
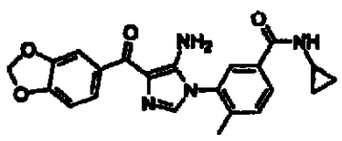
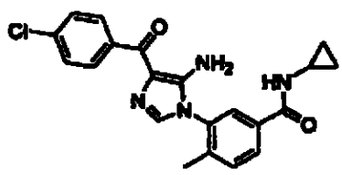
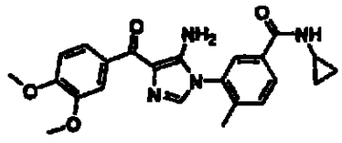
EJEMPLOS 76 - 93

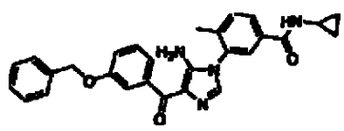
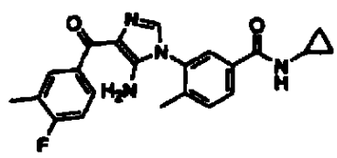
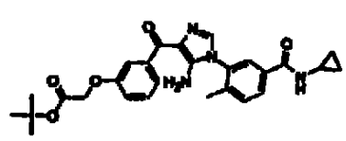
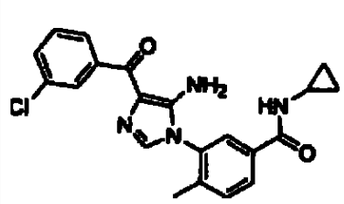
Los siguientes ejemplos se prepararon con un procedimiento similar al del Ejemplo 17, excepto que se utilizó el reactivo e Grignard apropiado en lugar del bromuro de fenil-magnesio.

Tabla 3

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t_R(min)	MS m/z $[M+H]^+$
76		3-[5-amino-4-(piridin-2-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.56	362.23
77		3-[5-amino-4-(2-metil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.95	375.1
78		3-[5-amino-4-(3,4-difluoro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.53	397.17
79		3-[5-amino-4-(3-fluoro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.23	379.2
80		3-[5-amino-4-(3,4-	2.95	429.11

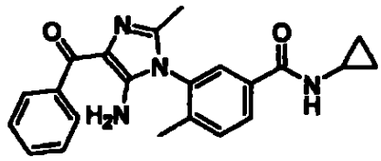
		dicloro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida		
81		3-[5-amino-4-(3-metoxi-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.22	391.19
82		3-[5-amino-4-(4-fluoro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.29	379.1
83		3-[5-amino-4-(3,5-dicloro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	3.07	429.13
84		3-[5-amino-4-(4-metoxi-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.12	391.11
85		terbutil-éster del	2.53	461.05

		ácido 3-[5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-imidazol-4-carbonil]-benzoico		
86		3-[5-amino-4-(3,5-difluoro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.58	397.18
87		3-[5-amino-4-(benzo[1,3]-dioxol-5-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-1-metil-benzamida	2.12	405.11
88		3-[5-amino-4-(4-cloro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.54	395.15
89		3-[5-amino-4-(3,4-dimetoxi-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.95	420.1

90		3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.51	467
91		3-[5-amino-4-(4-fluoro-3-metil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.25	393
92		terbutil-éster del ácido {3-[5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-imidazol-4-carbonil]-fenoxi}-acético	2.23	491
93		3-[5-amino-4-(3-cloro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.54	395.17

EJEMPLO 94

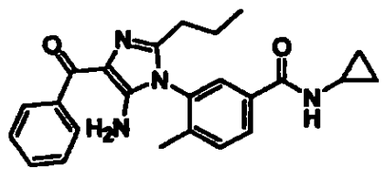
Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-2-metil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 17, excepto que se utilizó ortoacetato de trietilo en lugar de ortoformato de trietilo. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.56 minutos; MS m/z 375 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 95

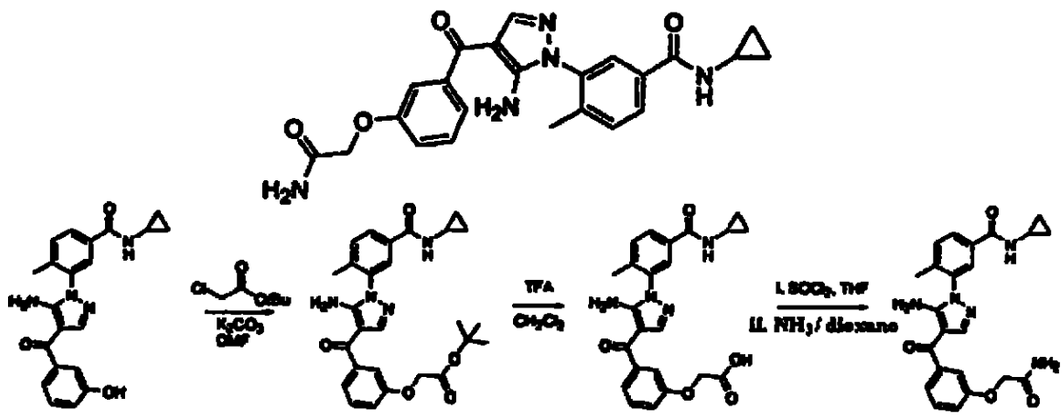
Preparación de 3-(5-amino-4-benzoil-2-propil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 17, excepto que se utilizó ortobutirato de trietilo en lugar del ortoformato de trietilo. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.14 minutos; MS m/z 403 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 96

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-carbamoil-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.



A. Ácido {3-[5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-fenoxi}-acético.

A una solución agitada de 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (400 miligramos, 1.06 milimoles) y cloroacetato de terbutilo (319 miligramos, 2.12 milimoles) en dimetil-formamida (20 mililitros), se le agregó K_2CO_3 (292 miligramos, 2.12 milimoles), y la mezcla se calentó a 100°C durante la noche. El solvente se removió, y el residuo se suspendió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:hexano = 3:1), para proporcionar el producto como un aceite amarillo claro (140 miligramos, 27 por ciento).

B. Ácido {3-[5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-fenoxi}-acético.

El aceite del último paso (180 miligramos, 0.37 milimoles) se disolvió en DCM (5 mililitros), se agregó TFA (5 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los orgánicos volátiles se removieron, se agregó tolueno y luego se removió al vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco (140 miligramos, 88 por ciento).

C. 3-[5-amino-4-(3-carbamoil-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

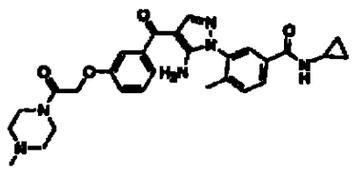
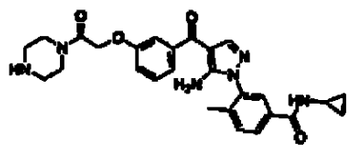
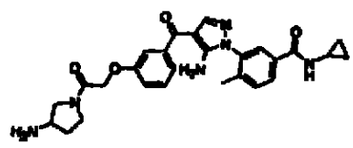
A una solución del intermediario obtenido en el paso anterior en tetrahidrofurano (5 mililitros), se le agregó $SOCl_2$ (1 mililitro), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se removieron, luego se agregó NH_3 (solución en dioxano 0.5 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se removió, y el residuo se purificó mediante TLC de preparación (EtOAc:MeOH:Et_3N = 100:10:1) y luego mediante HPLC de preparación, para proporcionar el producto como un sólido beige (4.2 miligramos, 10 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10 a 90) t_R 1.78 minutos; MS m/z 434.14 $[M+H]^+$.

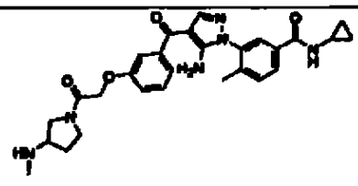
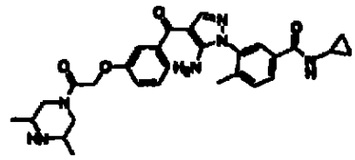
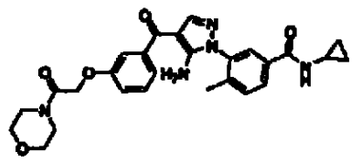
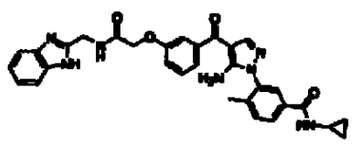
EJEMPLOS 97 A 105

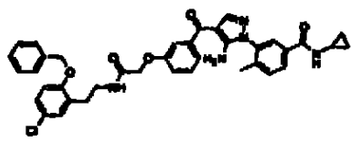
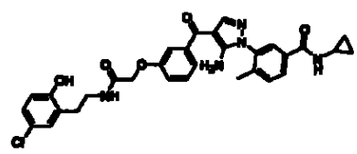
Los siguientes ejemplos se prepararon con un procedimiento similar al del Ejemplo 96, excepto que se

utilizó la amina apropiada en lugar del amoniaco.

Tabla 4

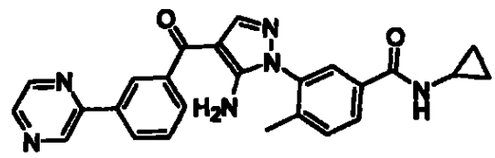
Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t_R(min)	MS m/z $[M+H]^+$
97		3-(5-amino-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.56	517.22
98		3-{5-amino-4-[3-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.48	503.21
99		3-(5-amino-4-{3-[2-(3-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.63	503.2
100		3-(5-amino-4-{3-[2-	1.51	517.22

		(3-metil-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida		
101		3-(5-amino-4-{3-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.62	531.26
102		3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	1.92	504.2
103		3-[5-amino-4-(3-{[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-metoxi}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-	1.54	564.21

		ciclopropil-4-metil-benzamida		
104		3-[5-amino-4-(3-{[2-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etil-carbamoil]-metoxi}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	3.2	678.26
105		3-[5-amino-4-(3-{[2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-etil-carbamoil]-metoxi}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.49	588.19

EJEMPLO 106

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-pirazin-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

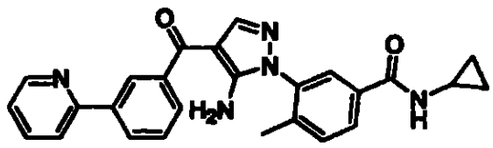


A una solución agitada de 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (130

miligramos, 0.27 milimoles) y 2-tributil-estanil-pirazina (119 miligramos, 0.32 milimoles) en dimetil-formamida (2 mililitros), se le agregó en tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (catalítico), y la mezcla se calentó en un horno de microondas a 160°C durante 15 minutos. El solvente se removió, y el residuo se disolvió en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con agua, salmuera, y se concentraron. El material crudo se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (6.2 miligramos, 5 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.12 minutos; MS m/z 439.19 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 107

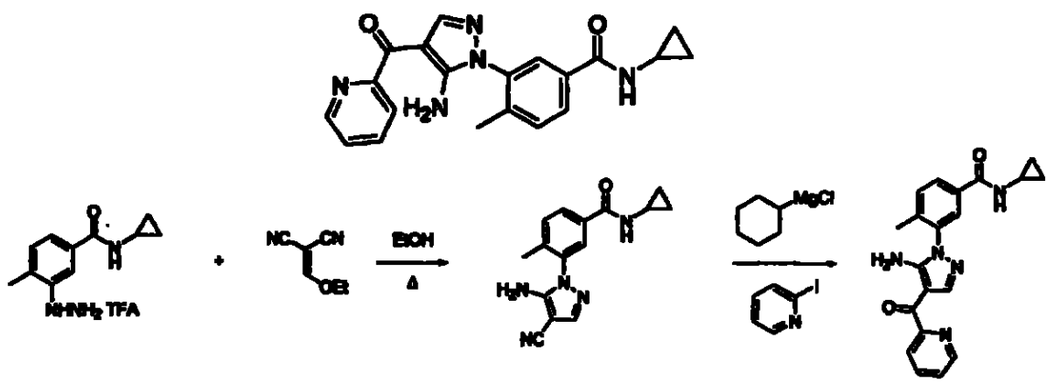
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-piridin-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 106, excepto que se utilizó 2-tributil-estanil-piridina en lugar de la 2-tributil-estanil-pirazina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.94 minutos; MS m/z 438.26 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 108

Preparación de 3-[5-amino-4-(piridin-2-carbonil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.



A. 3-(5-amino-4-ciano-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

Se agregó DIPEA (3.4 gramos, 26.5 milimoles) a la solución de trifluoroacetato de N-ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida (8.45 gramos, 26.5 milimoles) y 2-etoxi-metilen-malononitrilo (3.2 gramos, 26.5 milimoles) en EtOH (100 mililitros), y se agitó a 65°C durante 3 horas. El solvente se removió, el residuo se suspendió en EtOAc (aproximadamente 100 mililitros), y se agregó agua a esta suspensión. El producto sólido se filtró. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con EtOAc. El producto combinado de la filtración y de la cromatografía, se obtuvo como un sólido beige (7.1 gramos, 96 por ciento).

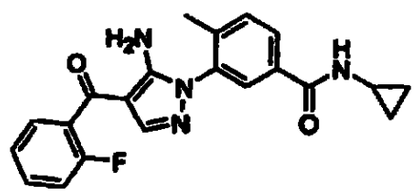
B. 3-[5-amino-4-(piridin-2-carbonil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

Se agregó por goteo cloruro de ciclohexil-magnesio

(5 mililitros, 2.0 M en Et_2O) a la solución de 2-yodo-piridina (1.03 gramos, 5 milimoles) en tetrahidrofurano (15 mililitros) a -20°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos antes de agregar 3-(5-amino-4-ciano-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (140 miligramos, 0.5 milimoles), y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa de K_2CO_3, luego la mezcla se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con EtOAc, proporcionó el producto como un sólido blanco (60 miligramos, 33 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.09 minutos; MS m/z 362.20 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 109

Preparación de 3-(5-amino-4-ciclopentan-carbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.



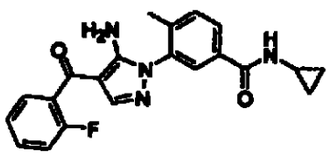
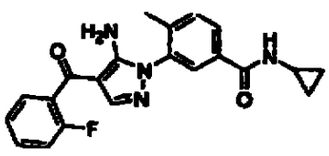
Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 17B, excepto que se utilizó 3-[5-amino-4-(3-ciano-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida en lugar de la 3-

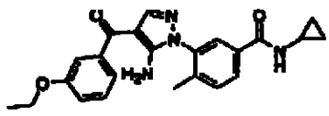
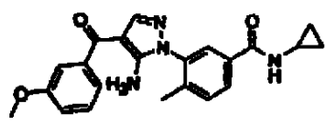
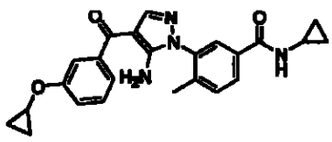
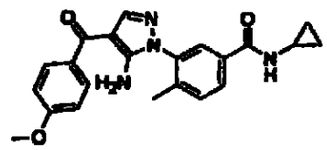
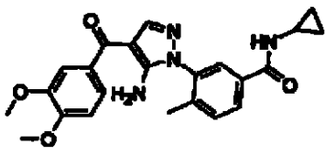
(5-amino-4-ciano-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida y se utilizó bromuro de ciclopentil-magnesio en lugar del bromuro de fenil-magnesio. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.54 minutos; MS m/z 353.19 $[M+H]^+$.

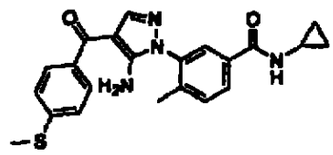
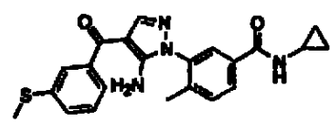
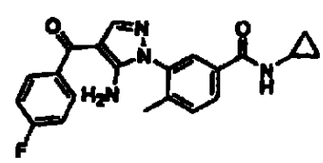
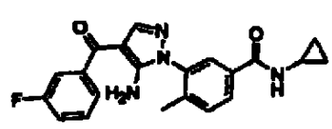
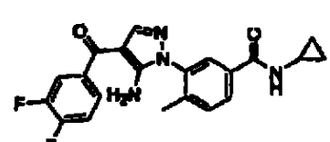
EJEMPLOS 110-126

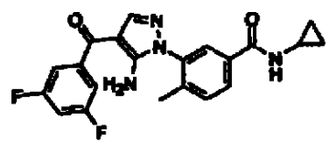
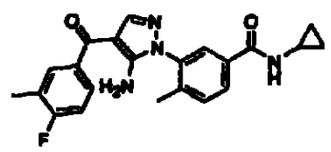
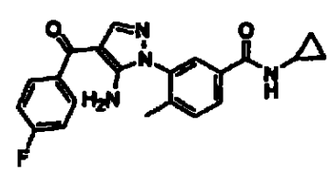
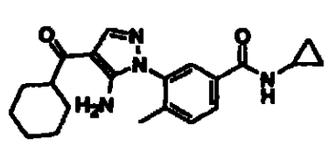
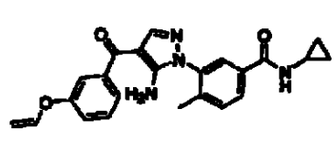
Los siguientes ejemplos se prepararon con un procedimiento similar al del Ejemplo 109, excepto que se utilizó el reactivo de Grignard apropiado en lugar del bromuro de ciclopentil-magnesio.

Tabla 5

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t_R(min)	MS m/z $[M+H]^+$
110		3-[5-amino-4-(benzo[1,3]-dioxol-5-carbonil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.67	405.16
111		3-[5-amino-4-(2-fluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.05	379.13

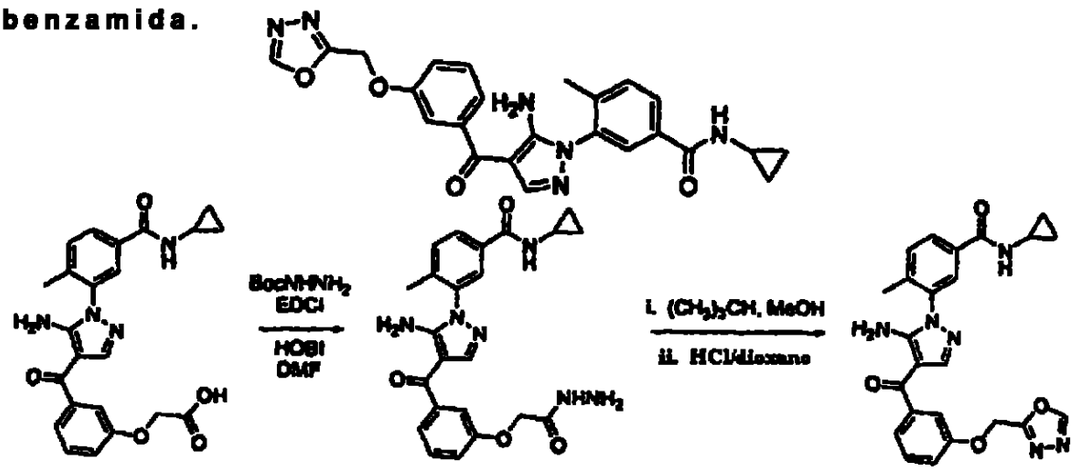
112		3-[5-amino-4-(3-etoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.58	405.17
113		3-[5-amino-4-(3-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.37	391.17
114		3-[5-amino-4-(3-ciclopropoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.68	417.2
115		3-[5-amino-4-(4-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.24	391.19
116		3-[5-amino-4-(3,4-dimetoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.11	421.17

117		3-[5-amino-4-(4-metil-sulfanil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.59	407.14
118		3-[5-amino-4-(3-metil-sulfanil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.61	407.15
119		3-[5-amino-4-(4-fluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.18	379.23
120		3-[5-amino-4-(3-fluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.18	379.15
121		3-[5-amino-4-(3,4-difluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.25	397.16

122		3-[5-amino-4-(3,5-difluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.28	397.17
123		3-[5-amino-4-(4-fluoro-3-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.32	393.23
124		3-[5-amino-4-(4-fluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.15	379.17
125		3-(5-amino-4-ciclohexan-carbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.75	367.22
126		3-[5-amino-4-(3-viniloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.64	403.15

EJEMPLO 127

Preparación de 3-{5-amino-4-[3-([1,3,4]-oxadiazol-2-ilmetoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.



A. 3-[5-amino-4-(3-hidrazino-carbonil-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

Se disolvieron el compuesto 97A (300 miligramos, 0.69 milimoles), carbazato de terbutilo (182 miligramos, 1.38 milimoles), EDCI (263 miligramos, 1.38 milimoles), y HOBt (211 miligramos, 1.38 milimoles) en dimetil-formamida (10 mililitros, seca), y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, una solución acuosa de K_2CO_3, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. Luego se agregó TFA/DCE (5 mililitros, 1:1), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se removió, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución acuosa de K_2CO_3, y se secó sobre Na_2SO_4. El residuo crudo

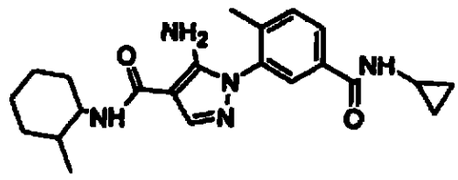
se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:MeOH = 10:1), y el compuesto deseado se obtuvo como un sólido blanco (88 miligramos, 28 por ciento).

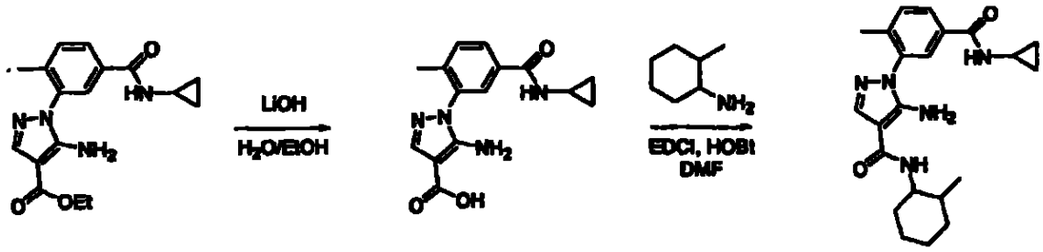
B. 3-{5-amino-4-[3-([1,3,4]-oxadiazol-2-ilmetoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

Se agregó ortoformato de trimetilo (3 mililitros) a la solución del compuesto 52B (48 miligramos, 0.11 milimoles) en MeOH (3 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió, el residuo sólido se disolvió en 1,4-dioxano, se agregaron cinco gotas de HCl en dioxano (4 M), y la mezcla se calentó en un horno de microondas a 120°C durante 30 minutos. El solvente se removió, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera. El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación, y el producto se obtuvo como un sólido blanco (3.3 miligramos, 6.7 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.07 minutos; MS m/z 459.13 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 128

Preparación de (2-metil-ciclohexil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.





A. Ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

Una solución del etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1.0 gramos, ver el Ejemplo 44), LiOH (1.2 gramos) en agua/etanol (15 mililitros/20 mililitros), se calentó a 50°C durante la noche. La solución se neutralizó con HCl diluido (2M), y se extrajo con acetato de etilo (200 mililitros, dos veces), y se secó sobre Na_2SO_4. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y se agregaron acetato de etilo y dietil-éter. El sólido resultante se filtró para dar el ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico deseado. (0.8 gramos; rendimiento: 88 por ciento).

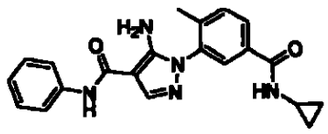
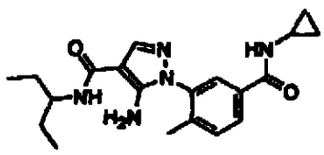
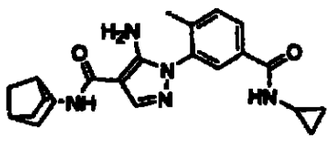
B. (2-metil-ciclohexil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

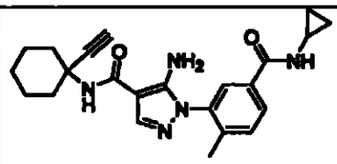
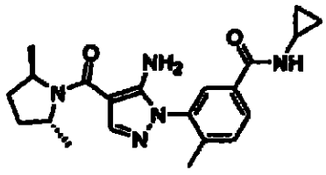
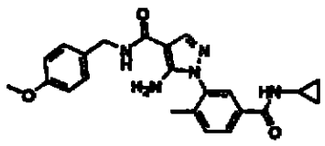
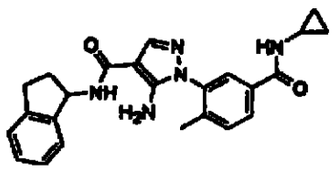
Una solución del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (21 miligramos), 2-metil-ciclohexil-amina (10 miligramos), EDCI (28 miligramos), y HOBt (12 miligramos) en dimetil-formamida (0.75 mililitros), se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó agua (4 mililitros), y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 mililitros, dos veces). Entonces la fase orgánica se lavó con agua (3 mililitros), se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó. El residuo se purificó mediante TLC de preparación, para dar el producto deseado de (2-metil-ciclohexil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (19 miligramos, 70 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente) t_R 2.34 minutos; MS m/z 396.31 $[M+H]^+$.

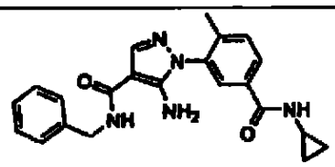
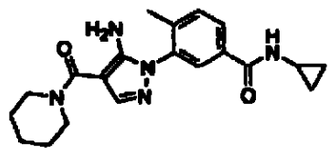
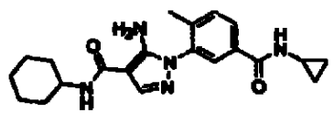
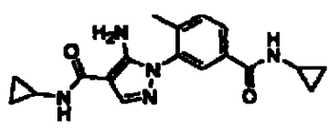
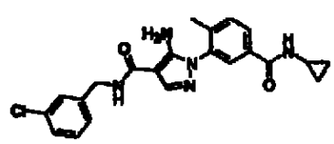
EJEMPLOS 129-156

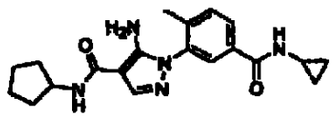
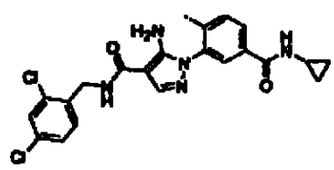
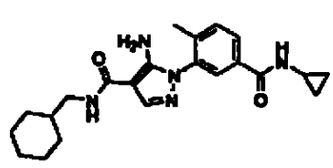
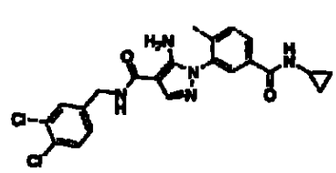
Los siguientes ejemplos se prepararon con un procedimiento similar al del Ejemplo 128, excepto que se utilizó la amina apropiada en lugar de la 2-metil-ciclohexil-amina.

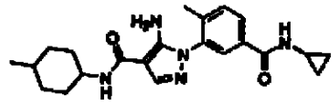
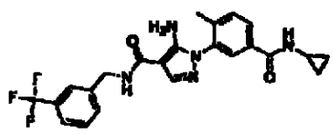
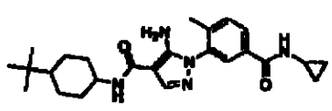
Tabla 6

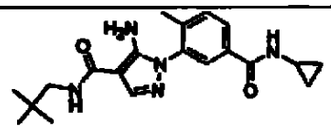
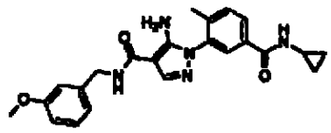
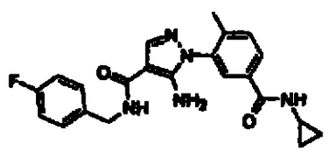
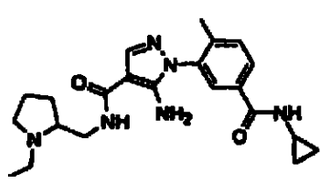
Ej.	Estructura	Nombre	HPLC t_R(min)	MS m/z $[M+H]^+$
129		fenil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.4	376.2
130		(1-etil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.16	370.3
131		biciclo-[2.2.1]-hept-2-ilamida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.41	394.3
132		(1-etil-... del ácido 5-amino-1-(5-	2.57	406.2

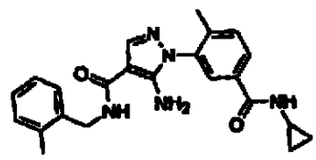
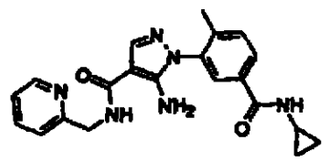
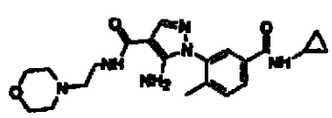
		ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico		
133		3-[5-amino-4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.17	383.29
134		4-metoxi-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.15	420.3
135		indan-1-ilamida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.35	416.75
136		bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-	2.04	390.23

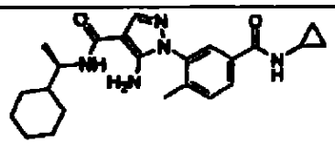
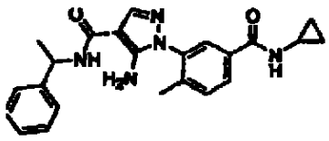
		carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico		
137		3-[5-amino-4-(piperidin-1-carbonil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	2.05	368.16
138		ciclohexil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.19	382.25
139		ciclopropil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	1.72	340.23
140		3-cloro-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-	2.31	424.31

		carboxílico		
141		ciclopentil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.03	368.29
142		2,4-dicloro-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.54	458.24
143		ciclohexil-metil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.38	396.4
144		3,4-dicloro-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-	2.5	458.23

		carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico		
145		(4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.45	396.32
146		3-trifluoro-metil-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.44	458.25
147		(4-terbutil-ciclohexil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.86	438.4
148		(2,2-dimetil-propil)-	2.19	370.28

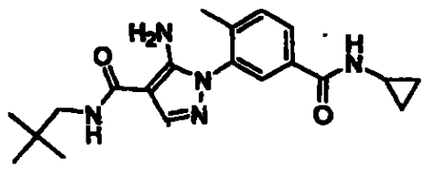
		amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico		
149		3-metoxi-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.13	420.29
150		4-fluoro-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.19	408.26
151		(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-	1.41	411.26

		fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico		
152		2-metil-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.26	404.33
153		(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.26	404.33
154		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	1.12	413.25
155		(1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-	2.53	410.45

		ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico		
156		(1-fenil-etil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	2.22	404.28

EJEMPLO 157

Preparación de (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

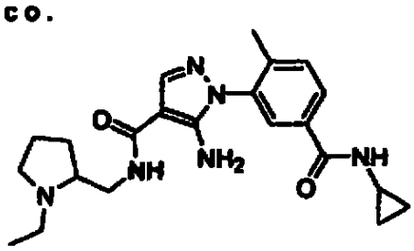


Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 128, excepto que se utilizó neopentil-amina en lugar de la isopropil-amina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.19 minutos; MS m/z 370.32 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 158

Preparación de (1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-

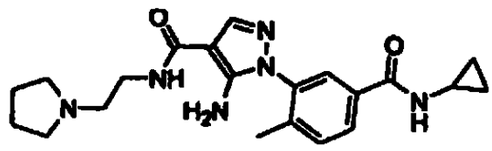
pirazol-4-carboxílico.



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 128, excepto que se utilizó 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidina en lugar de la isopropil-amina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.41 minutos; MS m/z 411.25 $[M+H]^+$.

EJMPLO 159

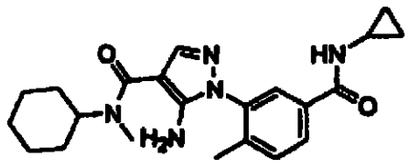
Preparación de (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 128, excepto que se utilizó 1-(2-amino-etil)-pirrolidina en lugar de la isopropil-amina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.34 minutos; MS m/z 397.22 $[M+H]^+$.

EJMPLO 160

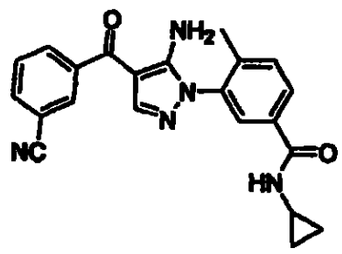
Preparación de ciclohexil-metil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

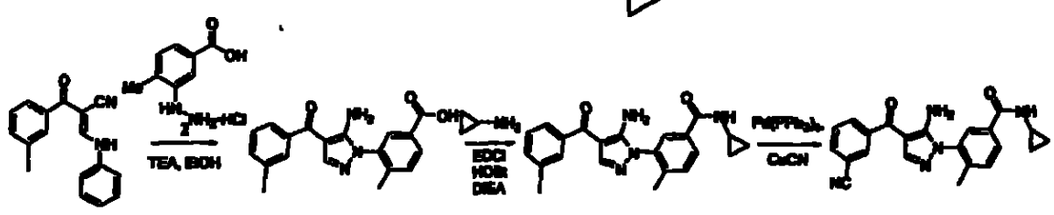


Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 57, excepto que se utilizó N-metil-ciclohexil-amina en lugar de la isopropil-amina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.37 minutos; MS m/z 396.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 161

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-ciano-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.





A. Ácido 3-[5-amino-4-(3-yodo-bencil)-pirazol-1-il]-4-metil-benzoico.

A una solución agitada de la hidrazina 2 (32.5 gramos, 0.160 moles, 1.0 equivalentes) en etanol (3.6 litros), se le agregó el 1 (60 gramos, 0.160 moles, 1.0 equivalentes, preparación: Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 02/57101 A1, página 84), y trietil-

amina (16.56 gramos, 0.16 moles, 1.0 equivalentes), y la mezcla se calentó a 65°C. Todos los sólidos se disolvieron cuando la temperatura alcanzó 65°C. Después de enfriarse, los sólidos se filtraron para proporcionar el ácido 3 (22 gramos, 30 por ciento) como un sólido color café claro. HPLC (columna C18 Waters X-Terra de 5 micras, 4.6 milímetros x 250 millmetros, 1.0 mililitros/minuto, fase móvil: TEA al 0.1 por ciento en H_2O/acetonitrilo, 40/60, elución de 30 minutos) t_R 6.74 minutos, pureza del 95.2 por ciento.

B. 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

A una solución agitada del ácido 3 (21 gramos, 0.0469 moles, 1.0 equivalentes) en dimetil-formamida (30 mililitros), se le agregaron EDCI (17 gramos, 0.0886 moles, 2.0 equivalentes), HOBt (12.6 gramos, 0.0939 moles, 2.0 equivalentes), y di-isopropil-etil-amina (24.2 gramos, 0.18 moles, 4.0 equivalentes), y la solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, cuando se agregó ciclopropil-amina (10.7 gramos, 0.0939 moles, 2.0 equivalentes), y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se agregó a agua, y se extrajo con EtOAc (1 litro), y se lavó con agua (200 mililitros, dos veces) y salmuera (200 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice eluido con 8/2 de

EtOAc/hexanos, para proporcionar el producto como un aceite color café. El producto se purificó adicionalmente mediante trituración con isopropil-éter (1 litro), y se secó al vacío para proporcionar la amida 4 (12 gramos, 50 por ciento) como un sólido blanco.

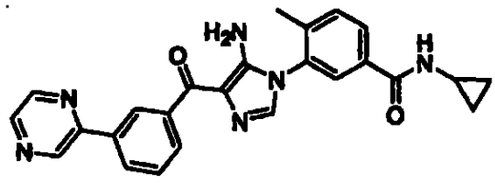
C. 3-[5-amino-4-(3-ciano-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

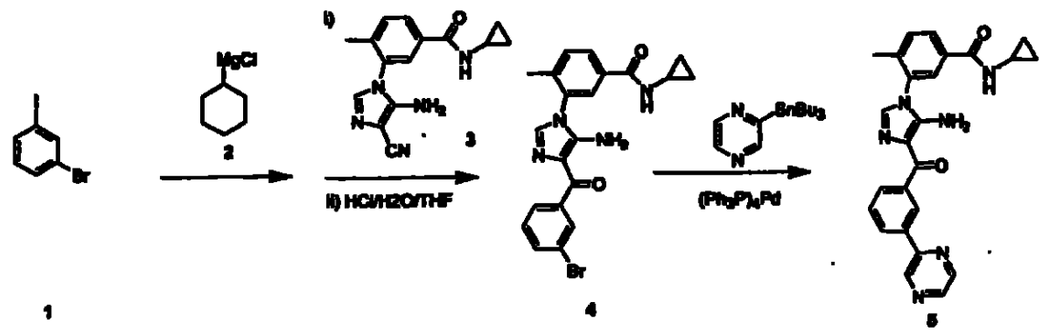
A una solución agitada del yoduro 4 (7.4 gramos, 0.015 moles, 1.0 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (25 mililitros) bajo N_2, se le agregó cianuro de cobre. La suspensión resultante se puso a reflujo durante 1 hora. La reacción se monitoreó mediante TLC, y se verificó hasta terminar. El calentamiento se interrumpió, y la mezcla de reacción se enfrió hasta 80°C. Se agregaron agua helada (15 mililitros), amoniaco acuoso al 25 por ciento (15 mililitros), y acetato de etilo (50 mililitros) para apagar la reacción. La mezcla se filtró para remover los sólidos. Del filtrado, se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió bajo presión reducida, y el material crudo se secó a 60°C bajo un alto vacío, y luego se purificó en columna con acetato de etilo como eluyente, para proporcionar el producto (3 gramos, 51 por ciento) como un sólido blanco. HPLC (columna C18 Waters X-Terra de 5 micras, 4.6 milímetros x 250 milímetros, 1.0 mililitros/minuto,

fase móvil: TEA al 0.1 por ciento en H_2O/acetonitrilo, 70/30, elución de 30 minutos) t_R 23.70 minutos, pureza del 99.4 por ciento; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.85 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 0.86 (dd, J = 6.9, 6.1 Hz, 2H), 0.61 (m, 2H) ppm; ^{13}C RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 186.6, 167.2, 151.5, 141.3, 140.7, 140.3, 135.1, 134.5, 134.0, 132.2, 131.8, 129.5, 128.7, 126.2, 118.1, 113.0, 103.7, 30.9, 23.2, 17.7, 6.8 ppm.

EJEMPLO 162

Preparación de 3-[5-amino-4-(3-pirazin-2-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.





A. Preparación de 3-[5-amino-4-(3-bromo-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

A una solución de 3-bromo-1-yodo-benceno (2.82 gramos) en tetrahidrofurano (20 mililitros) a -20°C, bajo N_2, se le agregó cloruro de ciclohexil-magnesio (2M en tetrahidrofurano, 6 mililitros). La solución se mantuvo de -40°C a 0°C durante 20 minutos, luego se agregó 3-(5-amino-4-ciano-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (0.18 gramos), y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se agregó HCl (4 M, 20 mililitros), y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se neutralizó con una solución de K_2CO_3, y se extrajo con EtOAc (100 mililitros, dos veces), y los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron. La purificación del producto crudo mediante cromatografía en columna (EtOAc) dio el producto deseado (0.15 gramos, 54 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.85 minutos; MS m/z 438.10, 441.07 $[M+H]^+$.

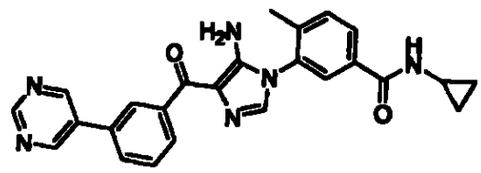
B. Preparación de 3-[5-amino-4-(3-pirazin-1-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

Una solución de 3-[5-amino-4-(3-bromo-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (60 miligramos), 2-tributil-estaño-pirazina (120 microlitros) y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (30 miligramos), en 1,4-

dioxano (0.8 mililitros) se calentó bajo radiación de microondas a 160°C durante 25 minutos. Se agregó agua (3 mililitros), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 mililitros, dos veces). La evaporación del solvente y la purificación mediante TLC de preparación (EtOAc:MeOH = 10:1) dieron el producto deseado (38 miligramos, 63 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.18 minutos; MS m/z 439.27 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 163

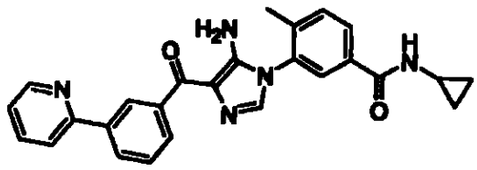
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-pirimidin-5-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 162, excepto que se utilizó 4-tributil-estanil-pirimidina en lugar de la 2-tributil-estanil-pirazina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.93 minutos; MS m/z 439.19 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 164

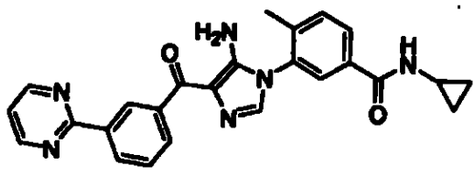
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-pirimidin-5-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 162, excepto que se utilizó 2-tributil-estanil-piridina en lugar de la 2-tributil-estanil-pirazina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.04 minutos; MS m/z 438.25 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 165

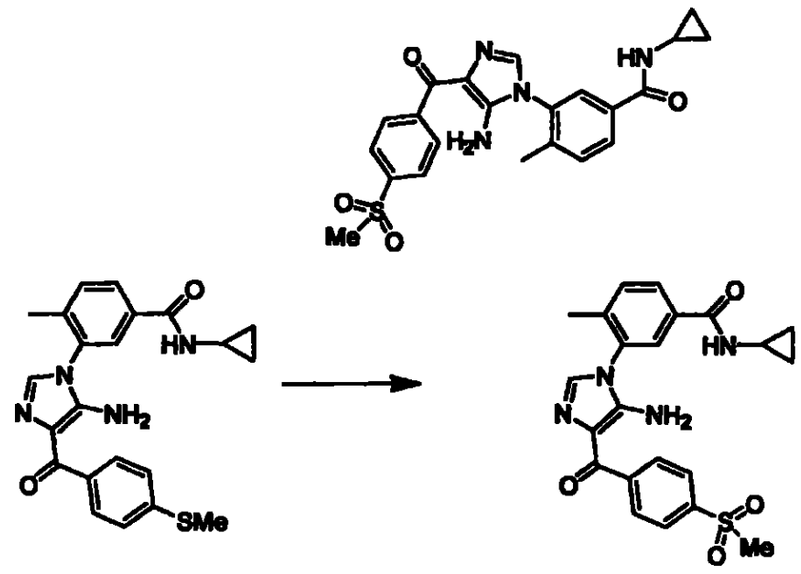
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-pirimidin-2-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 162, excepto que se utilizó 2-tributil-estanil-pirimidina en lugar de la 2-tributil-estanil-pirazina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.49 minutos; MS m/z 439.24 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 166

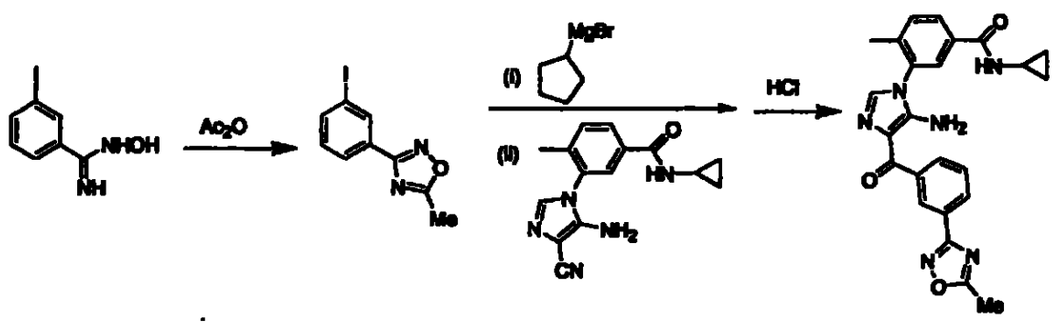
Preparación de 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-4-metil-sulfonil-benzoil-1H-imidazol.



Una solución de 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-4-metil-sulfonil-benzoil-1H-imidazol (64 miligramos) y Oxone® (242 miligramos) en agua/metanol (2 mililitros/2 mililitros), se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se evaporó, y se agregó THF/MeOH (2 mililitros/2 mililitros). La mezcla se calentó para disolver los materiales orgánicos, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar el producto (1.6 miligramos). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.90 minutos; MS m/z 439.15 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 167

Preparación de 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-4-[3-(5-metil)-oxadiazol-3-il]benzoil]-1H-imidazol.



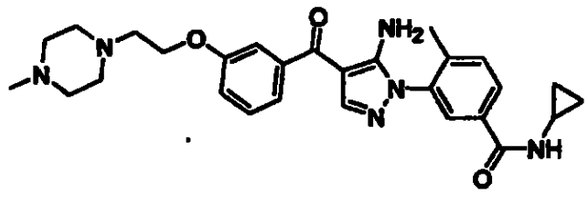
Una mezcla de N-hidroxi-3-yodo-bencimidina (1.31 gramos), anhídrido acético (1 mililitro), y una cantidad catalítica de ácido p-toluen-sulfónico, se calentó en ácido acético (10 mililitros) a 90°C durante 6 horas. El solvente se evaporó, y se agregaron agua y metanol (1:1; 100 mililitros). El precipitado resultante se filtró para dar el producto deseado (1.1 gramos).

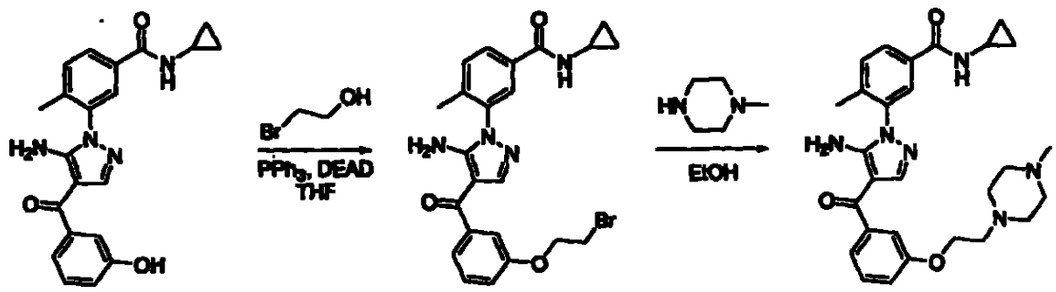
A una solución de 3-(3-yodo-fenil)-5-metil-oxadiazol (0.28 gramos) en tetrahidrofurano (15 mililitros) bajo N_2, se le agregó bromuro de ciclopentil-magnesio (2 M, 1.1 mililitros) a -20°C. La temperatura se elevó gradualmente a 5-10°C. Se llevó aproximadamente 20 minutos. Luego se agregó 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-4-ciano-imidazol (96 miligramos), y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Luego se agregó HCl diluido (4 M, 12 mililitros), y la reacción se calentó a 60°C durante 3 horas. Después de la división en agua y acetato de etilo, el producto final se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano = 1:1).

HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.03 minutos; MS m/z 443.20 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 168

Preparación de 3-(5-amino-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.





A. 3-{5-amino-4-[3-(2-bromo-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

A una solución de 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (472 miligramos, 1.26 milimoles) en tetrahidrofurano (seco, 20 mililitros) a 0°C, se le agregaron 2-bromo-etanol (785 miligramos, 6.3 milimoles), PPh_3 (1.3 gramos, 5.04 milimoles), y azodicarboxilato de dietilo (877 miligramos, 5.04 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72

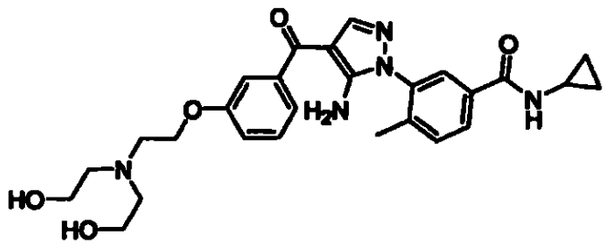
horas. Se agregó una solución acuosa de NH_4Cl, y luego se aisló la capa de tetrahidrofurano. La capa acuosa se extrajo mediante EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, y se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el producto como un sólido blanco (360 miligramos, 59 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.72 minutos; MS m/z 483.14/485.09 $[M+H]^+$.

B. 3-(5-amino-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

A la suspensión de 3-{5-amino-4-[3-(2-bromo-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (24 miligramos, 0.05 milimoles) en EtOH (1 mililitro) se le agregó 1-metil-piperazina (100 miligramos, 1 milimol), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. El solvente se removió, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, y se secó sobre Na_2SO_4. El solvente se removió, y el producto deseado se obtuvo como un aceite incoloro (18 miligramos, 72 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente) t_R 1.33 minutos; MS m/z 503.29 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 169

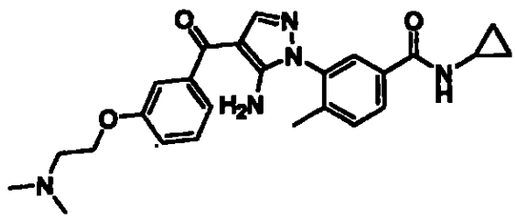
Preparación de 3-[5-amino-4-(3-{2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etoxi}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 168, excepto que se utilizó 2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol en lugar de la 1-metil-piperazina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.39 minutos; MS m/z 508.24 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 170

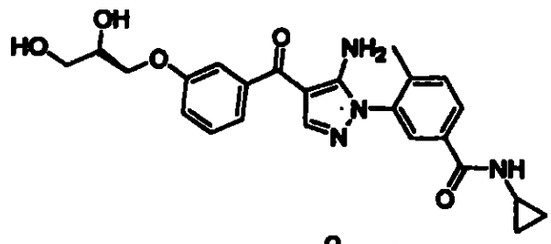
Preparación de 3-{5-amino-4-[3-(2-dimetil-amino-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

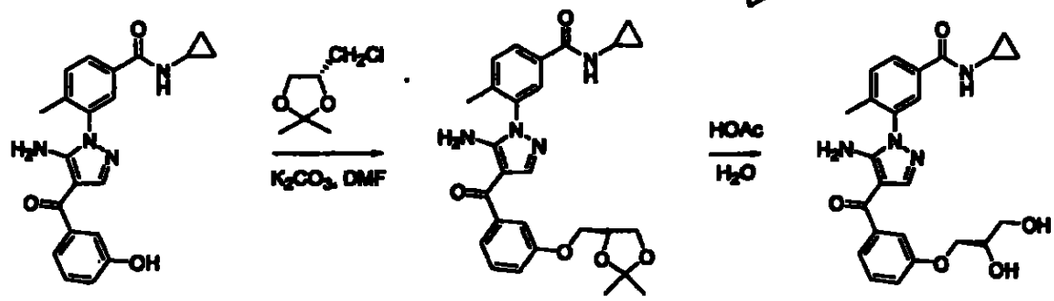


Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 168, excepto que se utilizó 2-dimetil-amino-etanol en lugar de la 1-metil-piperazina. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.59 minutos; MS m/z 448.22 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 171

Preparación de 3-{5-amino-4-[3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.





A. 3-{5-amino-4-[3-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

Una solución agitada de 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (75 miligramos, 0.2 milimoles) y 4-cloro-metil-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolano (36 miligramos, 0.24 milimoles), se disolvió en dimetil-formamida (4 mililitros), se agregó K_2CO_3, y la mezcla se agitó a 150°C durante 2 horas en un horno de microondas. El solvente se removió, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:Hex = 3:1), y el producto se obtuvo como un aceite incoloro (18 miligramos, 18 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente) t_R 2.57 minutos; MS m/z 491.11 $[M+H]^+$.

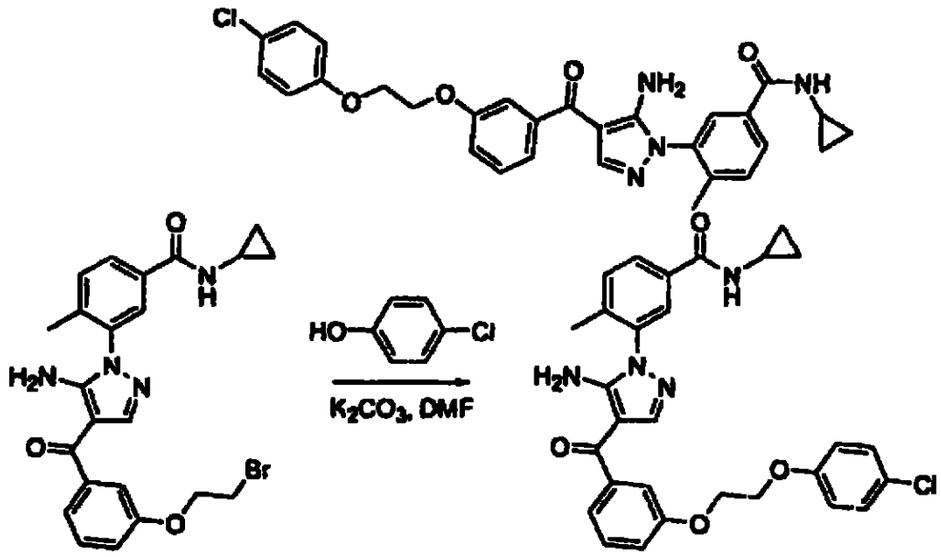
B. 3-{5-amino-4-[3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benzoil]-

pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

El compuesto 171A (10 miligramos) se disolvió en HOAc (1 mililitro), se agregaron 0.5 mililitros de agua, y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. El solvente se removió, y el residuo se purificó mediante TLC de preparación (EtOAc), para proporcionar el producto como un aceite amarillo claro (4.1 miligramos, 45 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.73 minutos; MS m/z 451.21 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 172

Preparación de 3-(5-amino-4-{3-[2-(4-cloro-fenoxi)-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

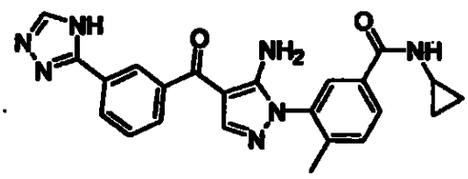


A una solución agitada de 3-{5-amino-4-[3-(2-bromo-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (24 miligramos, 0.05 milimoles) y 4-cloro-fenol

(128 miligramos, 1 milimol) en dimetil-formamida (1 mililitro), se le agregó K_2CO_3 (138 miligramos, 1 milimol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el producto como un sólido beige (10 miligramos, 38 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 2.77 minutos; MS m/z 531.21 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 173

Preparación de 3-{5-amino-4-[3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.



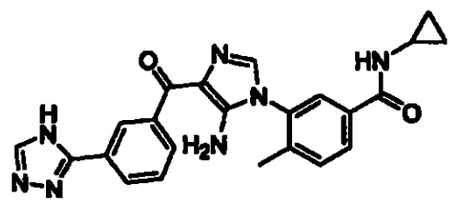


A una solución agitada de 3-[5-amino-4-(3-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (120 miligramos) en dimetil-formamida (2 mililitros), se le agregó dimetil-acetal de N,N-dimetil-formamida (5 mililitros), y la solución se agitó a 80°C durante la noche. El solvente se removió, el residuo se disolvió en

AcOH (5 mililitros), se agregó monohidrato de hidrazina (3 mililitros), y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La solución se acidificó con ácido clorhídrico a un pH de aproximadamente 1, y se agitó a 80°C durante la noche. El solvente se removió, y el residuo se volvió a suspender en EtOAc, luego se lavó con una solución acuosa de K_2CO_3, agua, y salmuera, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con EtOAc, para proporcionar el producto como un sólido blanco (65 miligramos, 61 por ciento). HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.58 minutos; MS m/z 428.18 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 174

Preparación de 3-{5-amino-4-[3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.



Se empleó un procedimiento similar al del Ejemplo 173, excepto que se utilizó 3-[5-amino-4-(3-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida en lugar de la 3-[5-amino-4-(3-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida. HPLC (4 minutos, gradiente de 10-90) t_R 1.58 minutos; MS m/z 428.24 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 175

La capacidad de los compuestos proporcionados en la presente para inhibir la síntesis o la actividad de las citoquinas, se puede demostrar empleando los siguientes ensayos *in vitro*.

Generación de quinasas p38

Se clonaron ADNcs de p38α y β humanas mediante reacción en cadena de la polimerasa. Los ADNcs de α y β se subclonaron en el plásmido DEST2 (Gateway, InVitrogen). La proteína de fusión His_6-p38 se expresó en *E. coli*, y se purificó a partir de lisados bacterianos mediante cromatografía por afinidad utilizando Ni^{+2}-NTA-agarosa. La proteína His_6-p38 se activó mediante incubación con MKK6 constitutivamente activa. La p38 activa se separó de la MKK6 mediante cromatografía por afinidad. La MKK6 constitutivamente activa se generó de una manera similar a como se menciona en Raingeaud y colaboradores [*Mol. Cell. Biol.*, 1247-1255 (1996)].

Producción de TNF-α mediante PBMCs estimuladas por LPS.

Se obtuvo sangre humana entera heparinizada de voluntarios sanos. Se purificaron células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) a partir de sangre humana entera mediante centrifugación en gradiente de densidad Accu-paque, y se volvió a suspender a una concentración de 5 x

10^6/mililitro en el medio de ensayo (medio RPMI conteniendo suero bovino fetal al 10 por ciento). Se incubaron 175 microlitros de suspensión celular con 10 microlitros de compuesto de prueba (en sulfóxido de dimetilo al 4 por ciento) en placas de cultivo de tejido de 96 pozos durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron 15 microlitros de LPS (suministro de 13.33 microgramos/mililitro) a la suspensión celular, y la placa se incubó durante 18 horas a 37°C en una atmósfera humidificada conteniendo CO_2 al 5 por ciento. En seguida de la incubación, el medio de cultivo se recolectó y se almacenó a -20°C.

Las células THP-1 (TIB-202, ATCC) se lavaron y se volvieron a suspender en una concentración de 10^5/mililitro en el medio de ensayo (medio RPMI conteniendo suero bovino fetal al 3 por ciento). Se incubaron 175 microlitros de suspensión celular con 10 microlitros del compuesto de prueba (en sulfóxido de dimetilo al 4 por ciento) en placas de cultivo de tejido de 96 pozos durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron 15 microlitros de LPS (suministro de 13.33 microgramos/mililitro) a la suspensión celular, y la placa se incubó durante 18 horas a 37°C en una atmósfera humidificada conteniendo CO_2 al 5 por ciento. En seguida de la incubación, el medio de cultivo se recolectó y se almacenó a -20°C.

Se cuantificó la concentración de TNF-α en el medio utilizando un estuche de diagnóstico ELISA estándar (BioSource International, Camarillo, CA). Se calcularon las concentraciones de TNF-α y los valores IC_{50} para los compuestos de prueba (concentración del compuesto que inhibió la producción de TNF-α estimulada por LPS por el 50 por ciento) mediante la curva logística de cuatro parámetros (SigmaPlot, SPSS, Inc.).

Ensayo de p38α

El ensayo de p38α empleado se basa en la medición de la ADP liberada en la reacción de interés a través de oxidación con NADH, obtenida mediante reacciones de acoplamiento con quinasa de piruvato y deshidrogenasa de lactato. Los ensayos se llevaron a cabo en placas ultravioletas de 384 pozos. El volumen final fue de 25 microlitros preparados a partir de la adición de 2.5 microlitros del compuesto disueltos en sulfóxido de dimetilo al 10 por ciento, 17.5 microlitros de regulador de ensayo, y 5 microlitros de ATP. El regulador de ensayo contiene los siguientes reactivos para dar una concentración final en el ensayo de: HEPES 25 mM, 2-glicerofosfato 20 mM, pH de 7.6, $MgCl_2$ 10 mM, ortovanadato de sodio 0.1 mM, fosfoenol-piruvato 0.5 mM, NADH 0.12 mM, 3.1 miligramos/mililitro de LDH, 6.67 miligramos/mililitro de quinasa de piruvato, sustrato de péptido 0.25 mM, DTT 2 mM, Tween 80 al 0.005

por ciento, y quinasa p38α 20 nM de Upstate. Los compuestos de prueba se incubaron previamente con quinasa p38α durante 60 minutos, y la reacción se inició mediante la adición de ATP hasta una concentración final de 0.15 mM. Se midieron las velocidades de reacción a 340 nanómetros utilizando el espectrofotómetro de lectura de placas SpectraMax durante 10 minutos a 37°C. Los datos de inhibición se analizaron mediante regresión lineal de mínimos cuadrados utilizando SigmaPlot.

Producción de TNF-α por parte de ratones estimulados con LPS.

Los ratones (Balb/c hembras, de 6 a 8 semanas de edad, Taconic Labs; n=8/grupo de tratamiento) se inyectaron intraperitonealmente con lipopolisacárido (LPS) (50 microgramos/kilogramo de *E. coli* cepa 0111:B4; Sigma) suspendido en suero estéril. Nueve minutos más tarde, los ratones se sedaron mediante inhalación de CO_2:O_2, y se obtuvo una muestra de sangre. El suero se separó y se analizó para determinar las concentraciones de TNF-α mediante un ensayo ELISA comercial de acuerdo con las instrucciones del fabricante (BioSource International). Los compuestos de prueba se administraron oralmente en diferentes tiempos antes de la inyección de LPS. Los compuestos se dosificaron ya sea como suspensiones o bien como soluciones en diferentes vehículos o agentes

solubilizantes.

Resultados

Los compuestos ejemplificados en la presente mostraron todos actividad en el ensayo anterior como inhibidores de la quinasa p38. La actividad inhibidora de p38 de ciertos compuestos proporcionados en la presente, se muestra en la siguiente tabla. Para los valores IC_{50} de quinasa p38, "+++" representa <1 μM, "++" representa entre 1.0 y 10 μM, y "+" representa >10 μM.

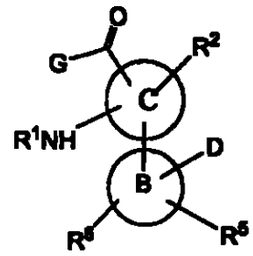
Ejemplo	IC_{50} de p38α
1	+++
2	+++
3	++
4	+++
5	++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
18	+++
29	+++
30	+++
33	+++

34	+++
48	+++
49	+++
50	+++
52	+++
53	+++
76	+++
87	+++
128	+++
129	+++
135	+++
148	+++
171	+++

Debido a que serán aparentes las modificaciones para los expertos en la materia, se pretende que el asunto objeto reivindicado sea limitado solamente por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula:



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es hidrógeno, acilo, ó $-P(O)(OH)_2$;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, tioalquilo, alquil-sulfinilo, alquil-sulfonilo, alcoxilo opcionalmente sustituido, heterocicliloxilo opcionalmente sustituido, o alquil-amino;

G es un anillo de arilo, aralquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o heterociclilo, opcionalmente fusionado con un anillo de fenilo, y está sustituido con R^3 y R^4, en el entendido de que el anillo de heterociclilo se une al grupo carbonilo por medio de un átomo de carbono del anillo, ó G es OR^{63} ó $NR^{60}R^{61}$;

B es un anillo de arilo o heteroarilo;

C es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo;

D es heteroarilo, heteroarilo opcionalmente

sustituido, ó -C(O)NR^{80}R^{81};

cada R^{80} y R^{81} es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxilo, hidroxilo, heteroarilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido, o forman juntos alquileno o heteroalquileno opcionalmente sustituidos;

R^{83} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, ó heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) amino, alquilamino, o dialquilamino;

(b) acilamino;

(c) heterociclilo opcionalmente sustituido;

(d) arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos;

(e) heteroalquilo;

(f) heteroalquenilo;

(g) heteroalquinilo;

(h) heteroalcoxilo;

(i) heteroalquil-amino;

(j) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(k) heterociclil-alquenilo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquinilo opcionalmente sustituido;

(m) heterociclil-alcoxilo o heterocicliloxilo opcionalmente sustituidos;

(n) heterociclil-alquil-amino opcionalmente sustituido;

(o) heterociclil-alquilcarbonilo opcionalmente sustituido;

(p) heteroalquil-carbonilo;

(q) $-NHSO_2R^6$, en donde R^6 es alquilo, heteroarilo, ó heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(r) $-NHSO_2NR^7R^8$, en donde R^7 y R^8 son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(s) -Y-(alquileno)-R^9, en donde: Y es un enlace individual, -O-, -NH-, ó $-S(O)_n-$ (en donde n es un entero de 0 a 2); y R^9 es halógeno, ciano, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -COOH, $-COR^{10}$, $-COOR^{11}$, $-CONR^{12}R^{13}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-NHSO_2R^{17}$, ó $-NHSO_2NR^{18}R^{19}$, en donde R^{10} es alqúilo ó heterociclo opcionalmente sustituido, R^{11} es alquilo, y R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(t) $-C(=NR^{20})(NR^{21}R^{22})$, en donde R^{20}, R^{21}, y R^{22} representan independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxilo, ó R^{20} y R^{21} son juntos $-(CH_2)_n-$, en donde n es 2 ó

3, y R^{22} es hidrógeno o alquilo;

(u) -NHC(X)$NR^{23}R^{24}$, en donde X es -O- ó -S-, y R^{23} y R^{24} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(v) -$CONR^{25}R^{26}$, en donde R^{25} y R^{26} representan independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, o heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, ó R^{25} y R^{26}, junto con el nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido;

(w) -$S(O)_nR^{27}$, en donde n es un entero de 0 a 2, y R^{27} es alquilo, heteroalquilo, heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, ó -$NR^{28}R^{29}$, en donde R^{28} y R^{29} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(x) cicloalquil-alquilo, cicloalquil-alquenilo, y cicloalquinil-alquinilo, todos opcionalmente sustituidos con alquilo, halógeno, hidroxilo, o amino;

(y) arilamino-alquileno o heteroaril-amino-alquileno;

(z) Z-alquileno-$NR^{30}R^{31}$ ó Z-alquileno-OR^{32}, en donde Z es -NH, -N(alquilo inferior)-, u -O-, y R^{30}, R^{31}, y R^{32} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(aa) -OC(O)-alquileno-CO_2H u -OC(O)-NR'R" (en donde R' y R" son independientemente hidrógeno o

alquilo);

(bb) heteroaril-alquenileno o heteroaril-alquinileno;

(cc) hidrógeno;

(dd) halógeno;

(ee) pseudohalógeno;

(ff) hidroxilo;

(gg) alcoxilo opcionalmente sustituido;

(hh) $C(L)R^{40}$, en donde L es O, S, ó NR^{55}; R^{40} es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilio opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $C(L)R^{56}$, halógeno, pseudohalógeno, OR^{55}, SR^{55}, $NR^{57}R^{58}$, ó $SiR^{52}R^{53}R^{54}$; en donde R^{52}, R^{53}, y R^{54} se seleccionan como en (i) ó (ii) como sigue: (i) R^{52}, R^{53}, y R^{54} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{55}, ó $NR^{62}R^{63}$; ó (ii) cualesquiera dos de R^{52}, R^{53}, y R^{54} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; y el otro se selecciona como en (i); R^{55} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, o heterociclilo; R^{56} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,

arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{55}, ó $NR^{64}R^{65}$; en donde R^{64} y R^{65} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{66}, ó $NR^{62}R^{63}$, ó R^{64} y R^{65} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno, en donde R^{66} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, o heterociclilo; R^{57} y R^{58} se seleccionan como en (i) ó (ii) como sigue: (i) R^{57} y R^{58} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{55}, $NR^{67}R^{68}$, ó $C(L)R^{69}$, en donde R^{67} y R^{68} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, o heterociclilo, o forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; y R^{69} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{70}, ó $NR^{62}R^{63}$, en donde R^{70} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo; ó (ii) R^{57} y R^{58} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno, o alquilenoxialquileno; R^{62} y R^{63} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, ó

R^{62} y R^{63} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; y

(ii) alquilo opcionalmente sustituido;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo;

(d) alcoxilo; y

(e) hidroxilo;

ó R^3 y R^4, que sustituyen a los átomos adyacentes sobre un anillo, forman juntos alquilendioxilo, tioalquilenoxilo, o alquilenditioxilo;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo;

(d) haloalquilo;

(e) tioalquilo;

(f) hidroxilo;

(g) amino;

(h) alquilamino;

(i) dialquilamino;

(j) heteroalquilo;

(k) heterociclo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquilo opcionalmente

sustituido;

(m) heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido;

(n) alquilsulfonilo;

(o) aminosulfonilo, mono-alquil-amino-sulfonilo, ó dialquil-amino-sulfonilo;

(p) heteroalcoxilo; y

(q) carboxilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo; y

(d) alcoxilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde G es OR^{83} ó $NR^{80}R^{81}$.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó de la reivindicación 2, en donde R^{83} es alquilo o cicloalquilo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^{83} es alquilo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^{83} es etilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1 ó de la reivindicación 2, en donde R^{80} y R^{81} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o forman

juntos alquileno opcionalmente sustituido o heteroalquileno opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, y 6, en donde R^{80} y R^{81} son cada uno independientemente hidrógeno, ó cicloalquilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6, y 7, en donde R^{80} y R^{81} son cada uno independientemente hidrógeno, ciclohexilo, 2-metil-ciclohexilo, 3-pentilo, biciclo-[2.2.2]-heptilo, 1-etinil-ciclohexilo, metoxi-bencilo, bencilo, indanilo, ciclopropilo, 3-clorobencilo, ciclopentilo, 2,4-dicloro-bencilo, ciclohexil-metilo, 3,4-dicloro-bencilo, 4-metil-ciclohexilo, 3-trifluoro-metil-bencilo, 4-terbutil-ciclohexilo, neopentilo, fluorobencilo, N-etil-2-pirrolidinil-metilo, metil-bencilo, piridinil-metilo, morfolinil-etilo, 1-ciclohexil-etilo, 1-fenil-etilo, ó 2-pirrolidinil-etilo, ó R^{80} y R^{81} forman juntos pentileno ó 2,5-hexileno.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, y 6-8, en donde G es NH_2 ó NH(ciclohexilo).

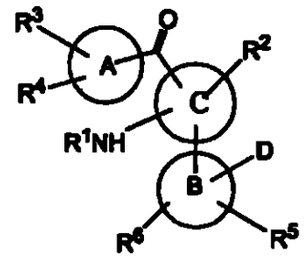
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde G es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, ó heterociclilo opcionalmente fusionado con fenilo, y está sustituido con R^3 y R^4, en el entendido de que el anillo de

heterociclilo se une al grupo carbonilo por medio de un átomo de carbono del anillo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 ó de la reivindicación 10, en donde G es fenilo, piridilo, ciclohexilo, ciclopentilo, o bencilo, y está sustituido con R^3 y R^4.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, u 11, en donde G es fenilo, y está sustituido con R^3 y R^4.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 10-12, el cual tiene la Fórmula (I):



I

en donde:

A es un anillo de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, ó heterociclilo opcionalmente fusionado con un anillo de fenilo, en el entendido de que el anillo de heterociclilo se une al grupo carbonilo por medio de un átomo de carbono del anillo.

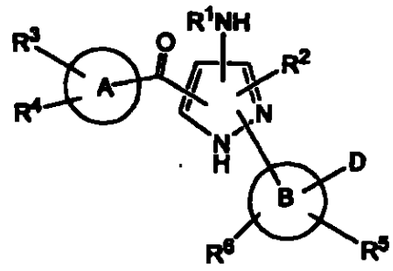
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde C se selecciona a partir de anillos de pirazol, imidazol, pirrol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, furano, y tiofeno.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde C es un anillo de pirazol ó imidazol.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde C es un anillo de imidazol.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde C es un anillo de pirazol.

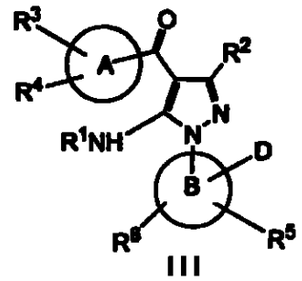
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y 17, en donde el compuesto tiene la Fórmula II:



II

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo NH del anillo puede ser reemplazado por uno de los sustituyentes -C(O)-A(R^3)(R^4), -R^2, ó -B(D)(R^6)(R^5).

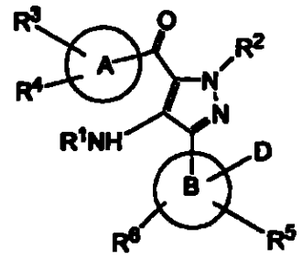
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, 17 y 18, en donde el compuesto tiene la Fórmula III:



III

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

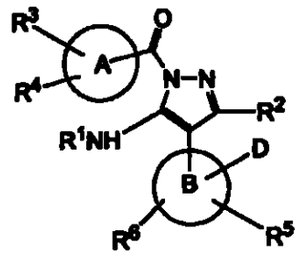
20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, 17 y 18, en donde el compuesto tiene la Fórmula IV:



IV

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

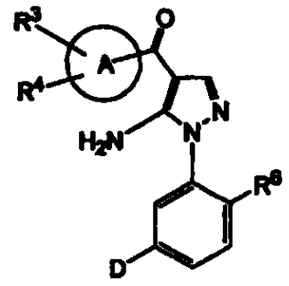
21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, 17 y 18, en donde el compuesto tiene la Fórmula V:



V

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

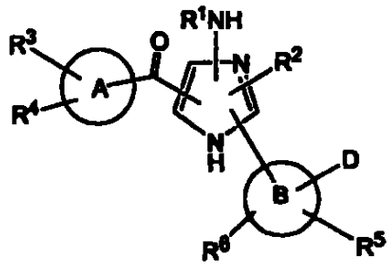
22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, 17 y 18, en donde el compuesto tiene la Fórmula Va:



Va

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el compuesto tiene la Fórmula VI:

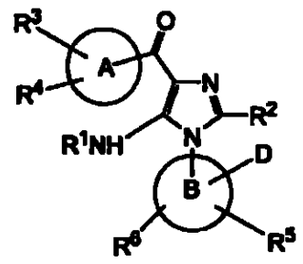


VI

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo NH del anillo puede ser reemplazado por uno de los sustituyentes -C(O)-A(R^3)(R^4),

$-R^2$, ó $-B(D)(R^6)(R^5)$.

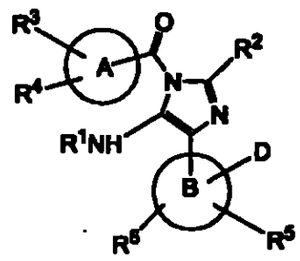
24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y 23, en donde el compuesto tiene la Fórmula VII:



VII

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y 23, en donde el compuesto tiene la Fórmula VIII:



VIII

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^1 es hidrógeno.

27. El compuesto de cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 26, en donde R^2 es hidrógeno o alquilo inferior.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde R^2 es hidrógeno, metilo, propilo normal, ó 3-cloro-bencil-amino-carbonil-metoxilo.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde A es un anillo de arilo.

30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde A es un anillo de fenilo.

31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde B es un anillo de arilo.

32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde B es un anillo de fenilo.

33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en donde D es $-C(O)NR^{80}R^{81}$

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde R^{80} y R^{81} son cada uno independientemente hidrógeno, cicloalquilo, o alcoxilo.

35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en donde R^{80} es hidrógeno.

36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en donde R^{81} es cicloalquilo ó alcoxilo.

37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en donde R^{81} es cicloalquilo de 3 a 6

átomos de carbono ó alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en donde R^{61} es ciclopropilo ó metoxilo.

39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en donde D es heteroarilo opcionalmente sustituido.

40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 y 39, en donde D es triazolilo opcionalmente sustituido.

41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, 39 y 40, en donde D es 1,2,4-triazol-3-ilo.

42. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en donde R^3 es hidrógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, $C(L)R^{40}$, halógeno, pseudo-halógeno, u OR^{41}; en donde L es O, S, ó NR^{55}; R^{40} es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilio opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $C(L)R^{56}$, halógeno, pseudo-halógeno, OR^{56}, SR^{55}, $NR^{57}R^{58}$, ó $SiR^{52}R^{53}R^{54}$; R^{41} es hidrógeno, alquilo opcionalmente

sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilio opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $C(L)R^{59}$, $NR^{60}R^{61}$, ó $SiR^{52}R^{53}R^{54}$; en donde R^{52}, R^{53}, y R^{54} se seleccionan como en (i) ó (ii) como sigue: (i) R^{52}, R^{53}, y R^{54} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{55}, ó $NR^{62}R^{63}$; ó (ii) cualesquiera dos de R^{52}, R^{53}, y R^{54} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; y el otro se selecciona como en (i); R^{55} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, o heterociclilo; R^{59} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{66} ó $NR^{64}R^{65}$; en donde R^{64} y R^{65} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{66}, ó $NR^{62}R^{63}$, ó R^{64} y R^{65} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno, en donde R^{66} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, o heterociclilo; R^{57} y R^{58} se seleccionan como en (i) ó (ii) como sigue: (i) R^{57} y R^{58} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo,

alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{55}, $NR^{67}R^{68}$, ó $C(L)R^{69}$, en donde R^{67} y R^{68} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, ó heterociclilo, ó forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; y R^{69} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{70}, ó $NR^{62}R^{63}$, en donde R^{70} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo; ó (ii) R^{57} y R^{58} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; R^{59} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{70}, ó $NR^{62}R^{63}$; R^{60} y R^{61} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, ó $C(L)R^{71}$, en donde R^{71} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{55}, ó $NR^{62}R^{63}$, ó R^{60} y R^{61} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; R^{62} y R^{63} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, ó R^{62} y R^{63} forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno.

43. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, en donde R^3 es hidrógeno,

heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, $C(L)R^{40}$, halógeno, ciano, heteroarilo opcionalmente sustituido, $S(O)_nR^{27}$, u OR^{41}.

44. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, en donde R^3 es hidrógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, ciano, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, $C(L)R^{40}$, yodo, cloro, flúor, $S(O)_nR^{27}$, u OR^{41}.

45. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, en donde R^3 es hidrógeno, dioxolanilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo, piridilo, pirazinilo, ciano, oxadiazolilo, triazolilo, tiometilo, metansulfonilo, metilo opcionalmente sustituido, $C(L)R^{40}$, yodo, cloro, u OR^{41}.

46. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, en donde R^3 es hidrógeno, 2-dioxolanilo, pirimidinilo, piridilo, pirazinilo, ciano, oxadiazolilo, triazolilo, tiometilo, metansulfonilo, metilo opcionalmente sustituido, $C(O)R^{40}$, yodo, cloro, ó metoxilo opcionalmente sustituido.

47. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, en donde R^3 es hidrógeno, 2-dioxolanilo, pirimidinilo, piridilo, pirazinilo, ciano, oxadiazolilo, triazolilo, tiometilo, metansulfonilo, 5-metil-oxadiazolilo, metilo, CHO, yodo, cloro, metoxilo, benciloxilo,

etoxilo, ciclopropoxilo, terbutoxi-carbonil-butoxilo, ó carbamoil-metoxilo.

48. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, en donde R^3 es metilo opcionalmente sustituido.

49. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, en donde R^3 es metilo, el cual está opcionalmente sustituido con heterociclilo, hidroxilo, aralquilamino, ó heterociclil-alquil-amino.

50. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, en donde R^3 es N-morfolinil-metilo, hidroxi-metilo, N-(2-(3-cloro-fenil)-1-etil)-amino-metilo, N-(2-morfolinil-1-etil)-amino-metilo, (3-cloro-bencil-amino)-metilo, 4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetilo, [2-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etil-amino]-metilo, (3-morfolin-4-il-propil-amino)-metilo, carbamoil-metoxilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxilo, 2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxilo, 2-(3-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxilo, 2-(3-metil-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxilo, 2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxilo, 2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxilo, [(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-metoxilo, [2-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etil-carbamoil]-metoxilo, [2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-etil-carbamoil]-metoxilo, ó 4-piperizinil-metilo.

51. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, en donde L es O.

52. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 51, en donde R^{40} es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxilo opcionalmente sustituido, $NR^{57}R^{58}$, ó cicloalquilo.

53. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52, en donde R^{40} es hidrógeno, alquilo, alcoxilo, ó $NR^{57}R^{58}$.

54. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, en donde R^{40} es hidrógeno, ciclopropil-amino, NH_2, isopropil-amino, metil-amino, piperazinilo, dimetil-amino, ciclopropil-metil-amino, etil-amino, ciclopentil-amino, ó terbutoxilo.

55. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, en donde R^{41} es hidrógeno, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquilo opcionalmente sustituido.

56. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, en donde R^{41} es hidrógeno, ó alquilo, ó alquenilo, cada uno opcionalmente sustituido con heterociclilo, arilo, heteroarilo, dialquil-amino, halógeno, ó hidroxilo.

57. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 56; en donde R^{41} es hidrógeno, ó alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, ó alquenilo de 1 a 3 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con heterociclilo, fenilo, heteroarilo, dialquil-amino, halógeno, ó hidroxilo.

58. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57, en donde R^{41} es hidrógeno, 2-(N-morfolinil)-et-1-ilo, bencilo, 2-(N,N-di-(2-hidroxi-1-etil)-amino)-1-etilo, 2-bromo-1-etilo, 2,2-dioxolan-4-ilmetilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-etilo, oxadiazolil-metilo, etenilo, 2-dimetil-amino-etilo, 4-cloro-fenoxi-etilo, ó 2,3-dihidroxi-1-propilo.

59. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58, en donde R^{41} es (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo.

60. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59, en donde R^4 es hidrógeno.

61. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, en donde R^5 es alquilo.

62. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61, en donde R^5 es metilo.

63. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62, en donde R^6 es hidrógeno.

64. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde:

R^1 es hidrógeno, acilo, ó $-P(O)(OH)_2$;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, ó tioalquilo;

A es un anillo de arilo, heteroarilo, ó heterociclilo, opcionalmente fusionado con un anillo de fenilo, en el entendido de que el anillo de heterociclilo se une al grupo

carbonilo por medio de un átomo de carbono del anillo;

B es un anillo de arilo ó heteroarilo;

D es heteroarilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, ó $-C(O)NR^{80}R^{81}$ (en donde R^{80} y R^{81} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, heteroarilo, ó heteroarilo opcionalmente sustituido);

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) amino, alquilamino, o dialquilamino;

(b) acilamino;

(c) heterociclilo opcionalmente sustituido;

(d) arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos;

(e) heteroalquilo;

(f) heteroalquenilo;

(g) heteroalquinilo;

(h) heteroalcoxilo;

(i) heteroalquilamino;

(j) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(k) heterociclil-alquenilo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquinilo opcionalmente sustituido;

(m) heterociclil-alcoxilo o heterocicliloxilo

opcionalmente sustituidos;

(n) heterociclil-alquil-amino opcionalmente sustituido;

(o) heterociclil-alquilcarbonilo opcionalmente sustituido;

(p) heteroalquil-carbonilo;

(q) $-NHSO_2R^6$, en donde R^6 es alquilo, heteroarilo, ó heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(r) $-NHSO_2NR^7R^8$, en donde R^7 y R^8 son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(s) -Y-(alquileno)-R^9, en donde: Y es un enlace individual, -O-, -NH-, ó $-S(O)_n-$ (en donde n es un entero de 0 a 2); y R^9 es ciano, heteroarilo opcionalmente sustituido, -COOH, $-COR^{10}$, $-COOR^{11}$, $-CONR^{12}R^{13}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-NHSO_2R^{17}$, ó $-NHSO_2NR^{18}R^{19}$, en donde R^{10} es alquilo ó heterociclo opcionalmente sustituido, R^{11} es alquilo, y R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(t) $-C(=NR^{20})(NR^{21}R^{22})$, en donde R^{20}, R^{21}, y R^{22} representan independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxilo, ó R^{20} y R^{21} son juntos $-(CH_2)_n-$, en donde n es 2 ó 3, y R^{22} es hidrógeno o alquilo;

(u) $-NHC(X)NR^{23}R^{24}$, en donde X es -O- ó -S-,

y R^{23} y R^{24} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(v) $-CONR^{25}R^{26}$, en donde R^{25} y R^{26} representan independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, o heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, ó R^{25} y R^{26}, junto con el nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido;

(w) $-S(O)_nR^{27}$, en donde n es un entero de 0 a 2, y R^{27} es alquilo, heteroalquilo, heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, ó $-NR^{28}R^{29}$, en donde R^{28} y R^{29} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(x) cicloalquil-alquilo, cicloalquil-alquenilo, y cicloalquinil-alquinilo, todos opcionalmente sustituidos con alquilo, halógeno, hidroxilo, o amino;

(y) arilamino-alquileno o heteroaril-amino-alquileno;

(z) Z-alquileno-$NR^{30}R^{31}$ ó Z-alquileno-OR^{32}, en donde Z es -NH, -N(alquilo inferior)-, u -O-, y R^{30}, R^{31}, y R^{32} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(aa) $-OC(O)$-alquileno-CO_2H u $-OC(O)-NR'R''$ (en donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo); y

(bb) heteroaril-alquenileno o heteroaril-

alquinileno;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo;

(d) alcoxilo; y

(e) hidroxilo;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo;

(d) haloalquilo;

(e) tioalquilo;

(f) hidroxilo;

(g) amino;

(h) alquilamino;

(i) dialquilamino;

(j) heteroalquilo;

(k) heterociclo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(m) heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido;

(n) alquilsulfonilo;

(o) aminosulfonilo, mono-alquil-amino-

sulfonilo, ó dialquil-amino-sulfonilo;

(p) heteroalcoxilo; y

(q) carboxilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo; y

(d) alcoxilo;

profármacos, isómeros individuales, mezclas de isómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

65. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde:

R^1 es hidrógeno ó acilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo;

A es un anillo de arilo ó heteroarilo.

66. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde:

R^1 es hidrógeno, acilo, ó $-P(O)(OH)_2$;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, ó tioalquilo;

A es un anillo de arilo, heteroarilo, ó heterociclilo opcionalmente fusionado con un anillo de fenilo, en el entendido de que el anillo de heterociclilo se une al grupo carbonilo por medio de un átomo de carbono del anillo;

B es un anillo de arilo ó heteroarilo;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) amino, alquilamino, o dialquil-amino;

(b) acilamino;

(c) heterociclo opcionalmente sustituido;

(d) heteroarilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo, o alcoxilo;

(e) heteroalquilo;

(f) heteroalquenilo;

(g) heteroalquinilo;

(h) heteroalcoxilo;

(i) heteroalquil-amino;

(j) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(k) heterociclil-alquenilo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquinilo opcionalmente sustituido;

(m) heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido;

(n) heterociclil-alquil-amino opcionalmente sustituido;

(o) heterociclil-alquilcarbonilo opcionalmente sustituido;

(p) heteroalquil-carbonilo;

(q) $-NHSO_2R^6$, en donde R^6 es alquilo,

heteroarilo, ó heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(r) $-NHSO_2NR^7R^8$, en donde R^7 y R^8 son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(s) $-Y-(alquileno)-R^9$, en donde: Y es un enlace individual, -O-, -NH-, ó $-S(O)_n-$ (en donde n es un entero de 0 a 2); y R^9 es ciano, heteroarilo, -COOH, $-COR^{10}$, $-COOR^{11}$, $-CONR^{12}R^{13}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-NHSO_2R^{17}$, ó $-NHSO_2NR^{18}R^{19}$, en donde R^{10} es alquilo ó heterociclo opcionalmente sustituido, R^{11} es alquilo, y R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(t) $-C(=NR^{20})(NR^{21}R^{22})$, en donde R^{20}, R^{21}, y R^{22} representan independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxilo, ó R^{20} y R^{21} son juntos $-(CH_2)_n-$, en donde n es 2 ó 3, y R^{22} es hidrógeno o alquilo;

(u) $-NHC(X)NR^{23}R^{24}$, en donde X es -O- ó -S-, y R^{23} y R^{24} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(v) $-CONR^{26}R^{26}$, en donde R^{25} y R^{26} representan independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, o heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, ó R^{26} y R^{26}, junto con el nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido;

(w) $-S(O)_nR^{27}$, en donde n es un entero de 0 a 2, y

R^{27} es alquilo, heteroalquilo, heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, ó $-NR^{28}R^{29}$, en donde R^{28} y R^{29} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo; y

(d) alcoxilo;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo;

(d) haloalquilo;

(e) tioalquilo;

(f) hidroxilo;

(g) amino;

(h) alquilamino;

(i) dialquilamino;

(j) heteroalquilo;

(k) heterociclo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido; y

(m) heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido;

R^8 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo; y

(d) alcoxilo.

67. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^3 es:

(a) heterociclilo opcionalmente sustituido;

(b) arilo ó heteroarilo, ambos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo, amino, alcoxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, SO_2R' (en donde R' es alquilo), u $-O_2NHR'R''$ (en donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo);

(c) heteroalquilo;

(d) heteroalquenilo;

(e) heteroalquil-amino;

(f) heteroalcoxilo;

(g) heterociclil-alquilo ó heterocicliloxilo opcionalmente sustituidos;

(h) heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido;

(i) heterociclil-alquinilo opcionalmente sustituido;

(j) heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido;

(k) heterociclil-alquil-amino opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquil-carbonilo opcionalmente sustituido;

(s) -Y-(alquileno)-R^9, en donde Y es un enlace individual, -O ó -NH-, y R^9 es heteroarilo opcionalmente sustituido, -$CONR^{12}R^{13}$, SO_2R^{14}, -$SO_2NR^{15}R^{16}$, -$NHSO_2R^{17}$, ó -$NHSO_2NR^{18}R^{19}$, en donde R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} son, independientemente unos de otros, heteroalquilo; hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(x) cicloalquil-alquilo, cicloalquil-alquenilo, y cicloalquil-alquinilo, todos opcionalmente sustituidos con alquilo, halógeno, hidroxilo, ó amino;

(m) arilamino-alquileno ó heteroaril-amino-alquileno; ó

(n) Z-alquileno-$NR^{30}R^{31}$, en donde Z es -NH-, -N(alquilo)-, u -O-, y R^{30} y R^{31} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo.

68. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^1 y R^2 son hidrógeno, y B es fenilo.

69. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^4 es hidrógeno, y R^5 es halógeno o alquilo.

70. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^5 es cloro, flúor, o metilo, y R^6 es hidrógeno, cloro, flúor, metilo, ó metoxilo.

71. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido.

72. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^3 es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, N-oxidopiridin-2-ilo, N-oxidopiridin-3-ilo, N-oxidopiridin-4-ilo, ó piridon-2-ilo, todos opcionalmente sustituidos.

73. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 72, en donde R^3 está en la posición 3.

74. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 73, en donde R^5 es 4-F, ó 2-Me, y R^6 es hidrógeno.

75. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^3 es fenilo opcionalmente sustituido.

76. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^3 es 3-sulfamoil-fenilo, 3-metil-sulfonil-fenilo, 3-carboxi-fenilo, ó 3-etoxi-carbonil-fenilo.

77. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^5 es 4-F, y R^6 es hidrógeno.

78. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^3 es:

(a) heteroalquilo;

(b) heteroalcoxilo;

(c) heteroalquil-amino;

(d) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(e) heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido;

(f) heterociclil-alquil-amino opcionalmente sustituido;

(g) Y-(alquileno)-R^9, en donde Y es un enlace individual, -O-, ó -NH-, y R^9 es heteroarilo opcionalmente sustituido, $-CONR^{12}R^{13}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-NHSO_2R^{17}$, ó $-NHSO_2NR^{18}R^{19}$, en donde R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo; o

(h) Z-alquileno-$NR^{30}R^{31}$, en donde Z es -NH-, -N(alquilo)- u -O-, y R^{30} y R^{31} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, ó heteroalquilo.

79. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^3 es heteroalquilo.

80. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^3 está en la posición 3 y se selecciona a partir del grupo que consiste en 2-dimetil-amino-etilo, 3-dimetil-amino-propilo, 4-dimetil-amino-butilo, 2-dimetil-amino-etil-amino, 3-dimetil-amino-propilo, hidroxi-metilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxi-3-metil-1-butilo, ó 3-hidroxi-butilo.

81. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^5 es 2-F, y R^6 es 4-F.

82. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^5 es 2-Me, y R^6 es hidrógeno.

83. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^6 es heteroalcoxilo ó heteroalquil-amino.

84. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^3 está en la posición 3 y se selecciona a partir del grupo que consiste en 3-dimetil-amino-propoxilo, 2-dimetil-amino-etoxilo, 2-hidroxi-etoxilo, 2,3-dihidroxi-propoxilo, 2-dimetil-amino-etil-amino, y 3-dimetil-amino-propil-amino.

85. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^3 es heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido, o heterociclil-alquil-amino opcionalmente sustituido.

86. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^3 está en la posición 3 y se selecciona a partir del grupo que consiste en 3-(morfolin-4-il)-propoxilo, 2-(morfolin-4-il)-etoxilo, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxilo, 3-(morfolin-4-il)-propilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, 4-(morfolin-4-il)-butilo, 3-(morfolin-4-il)-propil-amino, 2-

(morfolin-4-il)-etil-amino, 4-hidroxi-piperidinil-metilo, 2-(S,S-dioxotiamorfolin-4-il)-etilo, 3-(S,S-dioxo-tiamorfolin-4-il)-propilo, y N-metil-piperazinil-metilo.

87. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^3 es -Y-(alquileno)-R^9, en donde Y es un enlace individual, -O-, ó -NH-, y R^9 es heteroarilo opcionalmente sustituido, -$CONR^{12}R^{13}$, SO_2R^{14}, -$SO_2NR^{15}R^{16}$, -$NHSO_2R^{17}$, ó -$NHSO_2NR^{18}R^{19}$, en donde R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo.

88. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde Y es un enlace individual, y R^9 es -SO_2R^{14} ó -$SO_2NR^{15}R^{16}$.

89. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde R^3 es 5-metil-sulfonil-etilo, ó sulfamoil-etilo.

90. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 89, seleccionado a partir de 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-metoxi-4-metil-benzamida; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil-benzamida; ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; ácido 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-4-metil-benzoico; 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; {5-amino-1-[2-metil-5-

(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-fenil-metanona; 3-[5-amino-4-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-{5-amino-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; y 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

91. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 90, seleccionado a partir de 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-metoxi-4-metil-benzamida; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil-benzamida; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-fenil-metanona; 3-[5-amino-4-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-

ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-{5-amino-4-{3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; ó 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

92. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 91, el cual es 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

93. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 89, seleccionado a partir de 5-amino-1-(4-fluoro-fenil)-4-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)-benzoil]-pirazol, 5-amino-1-(2,4-difluoro-fenil)-4-[3-(3-morfolin-4-ilpropil)-benzoil]-pirazol, 5-amino-4-(3-amino-benzoil)-1-(4-fluoro-fenil)-pirazol, 5-amino-1-(4-fluoro-fenil)-4-[3-(3-morfolin-4-ilpropil)-benzoil]-pirazol, 5-amino-4-[3-(2-amino-sulfonil-etenil)-benzoil]-1-(4-fluoro-fenil)-pirazol, 5-amino-4-(3-acetil-

amino-benzoil)-1-fenil-pirazol, 5-amino-4-[3-(2-amino-etil)-benzoil]-1-(4-fluoro-fenil)-pirazol, 5-amino-1-(4-fluoro-fenil)-4-[3-(3-morfolin-4-ilpropil-amino)-benzoil]-pirazol, 5-amino-4-[3-(2-amino-sulfonil-etil)-benzoil]-1-(4-fluoro-fenil)-pirazol, y 5-amino-1-(4-fluoro-fenil)-4-(3-piridin-3-ilbenzoil)-pirazol.

94. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 89, seleccionado a partir de 5-amino-1-(2-metil-fenil)-4-[3-piridin-3-il)-benzoil]-pirazol, 5-amino-1-(2-metil-fenil)-4-[3-(N-oxido-piridin-3-il)-benzoil]-pirazol, 5-amino-4-[3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benzoil]-1-(4-fluoro-fenil)-pirazol, 5-amino-4-[3-(1,2-dihidroxi-etil)-benzoil]-1-(4-fluoro-fenil)-pirazol, 5-amino-1-(4-fluoro-fenil)-4-[3-(sulfamoil-benzoil]-pirazol, 5-amino-1-(4-fluoro-fenil)-4-[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-benzoil]-pirazol, 5-amino-1-(4-fluoro-fenil)-4-[3-(2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil)-benzoil]-pirazol, 5-amino-4-[3-(2-metil-sulfonil-etil)-benzoil]-1-(4-fluoro-fenil)-pirazol, y 5-amino-1-(2,4-difluoro-fenil)-4-[3-(2-hidroxi-etil-sulfonil)-benzoil]-pirazol.

95. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 89, seleccionado a partir de 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-metoxi-4-metil-benzamida; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil-benzamida; ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico; 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; ácido 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-

1-il]-4-metil-benzoico; 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; {5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-fenil-metanona; 3-[5-amino-4-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-{5-amino-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; y 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

96. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 89, seleccionado a partir de:
3-{5-amino-4-[3-(2-dimetil-amino-etil-carbamoil)-benzoil]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
3-[5-amino-4-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;
3-[5-amino-4-(3-hidrazino-carbonil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-

ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-ciclohexan-carbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-ciclopentan-carbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-fenil-acetil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-etil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; y

3-[5-amino-4-(3-isopropil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

97. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 89, seleccionado a partir de:

etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

3-(5-amino-4-ciclopentan-carbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-hidrazino-carbonil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

3-(5-amino-4-ciclohexan-carbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; y

ciclohexil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

98. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 89, seleccionado a partir de:

amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-sulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metan-sulfonil-1H-pirazol-4-carboxílico;

etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-sulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico;

etil-éster del ácido 5-amino-3-[(3-cloro-bencil-carbamoil)-metoxi]-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

3-[5-amino-4-benzoil-3-(piperidin-4-iloxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-benzoil-3-metan-sulfonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico;

terbutil-éster del ácido 4-[5-amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-

carboxílico;

3-(5-amino-4-benzoil-3-metil-sulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; y

3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-metoxi-etoxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

99. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 89, seleccionado a partir de:

3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-metoxi-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-metoxi-4-metil-benzamida;

ácido 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-4-metil-benzoico;

3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

ácido 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-4-metil-benzoico;

3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

{5-amino-1-[2-metil-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-fenil-metanona;

3-[5-amino-4-(3-[1,3]-dioxolan-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-formil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-hidroxi-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-

ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-ciclohexan-carbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-ciclopentan-carbonil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-fenil-acetil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-isopropil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(2-dimetil-amino-etil-carbamoil)-benzoil]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-etil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-metil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-ciclopropil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-ciclopentil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(morfolin-4-carbonil)-benzoil]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(ciclopropil-metil-carbamoil)-benzoil]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-benzoil-3-etoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-metoxi-etoxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-benzoil-3-(2-benciloxi-etoxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

terbutil-éster del ácido 4-[5-amino-4-benzoil-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

3-[5-amino-4-benzoil-3-(piperidin-4-iloxi)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida, sal de trifluoroacetato;

3-(5-amino-4-benzoil-3-metil-sulfanil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-benzoil-3-metan-sulfonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-sulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metan-sulfonil-1H-pirazol-4-carboxílico; y

etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-sulfanil-1H-pirazol-4-carboxílico.

100. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 89, seleccionado a partir de:

3-[5-amino-4-(3-cloro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(2-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(2-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-cloro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(2-cloro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-

metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-4,N-dimetil-benzamida;

etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

etil-éster del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

etil-éster del ácido 5-amino-3-[(3-cloro-bencil-carbamoil)-metoxi]-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-ciano-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-[1,3,4]-oxadiazol-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5.amino-4-[3-(pirrolidin-1-carbonil)-benzoil]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-ciclopropil-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-carbamoil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-isopropil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-

ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-metil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-ciclopropil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5.amino-4-[3-(piperazin-1-carbonil)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-dimetil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(ciclopropil-metil-carbamoil)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-etil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-metil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-ciclopentil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-isopropil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-ciclopropil-carbamoil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-{3-[(3-cloro-bencil-amino)-metil]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-{[2-(3-cloro-fenil)-etil-amino]-metil}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-{3-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-{[2-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etil-amino]-metil}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-{3-[(2-morfolin-4-il-etil-amino)-metil]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-{3-[(3-morfolin-4-il-propil-amino)-metil]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(piridin-2-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(2-metil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3,4-difluoro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-fluoro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3,4-dicloro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-metoxi-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-fluoro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3,5-dicloro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-

ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-metoxi-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

terbutil-éster del ácido 3-[5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-imidazol-4-carbonil]-benzoico;

3-[5-amino-4-(3,5-difluoro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(benzo[1,3]-dioxol-5-carbonil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-cloro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3,4-dimetoxi-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-benciloxi-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-fluoro-3-metil-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

terbutil-éster del ácido {3-[5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-imidazol-4-carbonil]-fenoxi}-acético;

3-[5-amino-4-(3-cloro-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-benzoil-2-metil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-benzoil-2-propil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-

metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-carbamoil-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-{3-[2-(3-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-{3-[2-(3-metil-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-{3-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-(3-{[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-metoxi}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-{[2-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etil-carbamoil]-metoxi}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-{[2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-etil-carbamoil]-metoxi}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-pirazin-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-piridin-2-il-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(piridin-2-carbonil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-ciclopentan-carbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(benzo[1,3]-dioxol-5-carbonil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(2-fluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-etoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-ciclopropoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-metoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3,4-dimetoxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-metil-sulfanil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-metil-sulfanil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-fluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-fluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-

metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3,4-difluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3,5-difluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-fluoro-3-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(4-fluoro-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-ciclohexan-carbonil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-viniloxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-([1,3]-oxadiazol-2-ilmetoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

(2-metil-ciclohexil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

fenil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

(1-etil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

biciclo-[2.2.1]-hept-2-ilamida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

(1-etil-... del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

3-[5-amino-4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

4-metoxi-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

indan-1-ilamida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

3-[5-amino-4-(piperidin-1-carbonil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

ciclohexil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ciclopropil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

3-cloro-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ciclopentil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

2,4-dicloro-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ciclohexil-metil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

3,4-dicloro-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

(4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-

carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

3-trifluoro-metil-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

(4-terbutil-ciclohexil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

3-metoxi-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

4-fluoro-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

2-metil-bencil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

(1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

(1-fenil-etil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

(2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

(2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ciclohexil-metil-amida del ácido 5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

3-[5-amino-4-(3-ciano-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-pirazin-2-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-pirimidin-5-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-pirimidin-5-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-pirimidin-2-il-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-4-metil-sulfonil-benzoil-1H-imidazol;

5-amino-1-(5-ciclopropil-carbamoil-2-metil-fenil)-4-[3-(5-metil)-oxadiazol-3-ilbenzoil]-1H-imidazol;

3-(5-amino-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-[5-amino-4-(3-{2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etoxi}-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(2-dimetil-amino-etoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-

N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-(5-amino-4-{3-[2-(4-cloro-fenoxi)-etoxi]-benzoil}-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5-amino-4-[3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;

3-{5.amino-4-[3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-benzoil]-pirazol-1-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

101. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde:

R^1 es hidrógeno o acilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo;

A es un anillo de arilo ó heteroarilo;

B es un anillo de arilo ó heteroarilo;

D es heteroarilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, ó $-C(O)NR^{80}R^{81}$ (en donde R^{80} y R^{81} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, heteroarilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido);

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) amino, alquilamino, o dialquilamino;

(b) acilamino;

(c) heterociclilo opcionalmente sustituido;

(d) arilo o heteroarilo opcionalmente

sustituidos;

(e) heteroalquilo;

(f) heteroalquenilo;

(g) heteroalquinilo;

(h) heteroalcoxilo;

(i) heteroalquil-amino;

(j) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(k) heterociclil-alquenilo opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquinilo opcionalmente sustituido;

(m) cicloalcoxilo, cicloalquil-alquiloxilo, heterociclil-alcoxilo, ó heterocicliloxilo opcionalmente sustituidos;

(n) heterociclil-alquil-amino opcionalmente sustituido;

(o) heterociclil-alquilcarbonilo opcionalmente sustituido;

(p) heteroalquil-carbonilo;

(q) $-NHSO_2R^6$, en donde R^6 es alquilo, heteroarilo, ó heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(r) $-NHSO_2NR^7R^8$, en donde R^7 y R^8 son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(s) -Y-(alquileno)-R^9, en donde: Y es un enlace individual, -O-, -NH-, ó -$S(O)_n$- (en donde n es un entero de 0 a 2); y R^9 es ciano, heteroarilo opcionalmente sustituido, -COOH, -COR^{10}, -$COOR^{11}$, -$CONR^{12}R^{13}$, -SO_2R^{14}, -$SO_2NR^{15}R^{16}$, -$NHSO_2R^{17}$, ó -$NHSO_2NR^{18}R^{19}$, en donde R^{10} es alquilo ó heterociclo opcionalmente sustituido, R^{11} es alquilo, y R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(t) -$C(=NR^{20})(NR^{21}R^{22})$, en donde R^{20}, R^{21}, y R^{22} representan independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxilo, ó R^{20} y R^{21} son juntos -$(CH_2)_n$-, en donde n es 2 ó 3, y R^{22} es hidrógeno o alquilo;

(u) -$NHC(X)NR^{23}R^{24}$, en donde X es -O- ó -S-, y R^{23} y R^{24} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(v) -$CONR^{25}R^{26}$, en donde R^{25} y R^{26} representan independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, o heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, ó R^{25} y R^{26}, junto con el nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido;

(w) -$S(O)_nR^{27}$, en donde n es un entero de 0 a 2, y R^{27} es alquilo, heteroalquilo, heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido, ó -$NR^{28}R^{29}$, en donde R^{28} y R^{29} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, o

heteroalquilo;

(x) cicloalquil-alquilo, cicloalquil-alquenilo, y cicloalquinil-alquinilo, todos opcionalmente sustituidos con alquilo, halógeno, hidroxilo, o amino;

(y) arilamino-alquileno o heteroaril-amino-alquileno;

(z) Z-alquileno-$NR^{30}R^{31}$ ó Z-alquileno-OR^{32}, en donde Z es -NH, -N(alquilo inferior)-, u -O-, y R^{30}, R^{31}, y R^{32} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, alquilo, o heteroalquilo;

(aa) -OC(O)-alquileno-CO_2H u -OC(O)-NR'R" (en donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo); y

(bb) heteroaril-alquenileno o heteroaril-alquinileno;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo;

(d) alcoxilo; y

(e) hidroxilo;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo;

(d) haloalquilo;

(e) tioalquilo;

(f) hidroxilo;

(g) amino;

(h) alquilamino;

(i) dialquilamino;

(j) heteroalquilo;

(k) heterocicio opcionalmente sustituido;

(l) heterociclil-alquilo opcionalmente sustituido;

(m) heterociclil-alcoxilo opcionalmente sustituido;

(n) alquilsulfonilo;

(o) aminosulfonilo, mono-alquil-amino-sulfonilo, ó dialquil-amino-sulfonilo;

(p) heteroalcoxilo; y

(q) carboxilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo; y

(d) alcoxilo;

profármacos, isómeros individuales, mezclas de isómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

102. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, 31 a 63 y 67 a 89, en donde A ó G es un grupo cicloalquilo.

103. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, 31 a 63, 67 a 89, y 102, en donde A ó G es un grupo ciclopentilo ó ciclohexilo.

104. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 89, el cual es 3-(5-amino-4-benzoil-3-metoxi-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

105. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 89, el cual es 3-[5-amino-4-(3-ciano-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

106. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 105, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

107. La composición farmacéutica de la reivindicación 106, la cual se formula para la administración de una sola dosificación.

108. Un artículo de manufactura, el cual comprende un material de empaque, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 105 que es útil para el tratamiento, la prevención, o la disminución de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38, y una etiqueta que indica que el compuesto es útil para el

tratamiento, la prevención, o la disminución de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38.

109. Un método de tratamiento, prevención, o disminución de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 105.

110. El método de la reivindicación 109, en donde la enfermedad o el trastorno se selecciona a partir de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades virales.

111. El método de la reivindicación 109 ó de la reivindicación 110, en donde la enfermedad o el trastorno se selecciona a partir de pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino,

colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad del injerto contra el huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, tuberculosis, ateroesclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis rubella, sinovitis aguda, enfermedad de células-β pancreática; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a infección, formación mieloide, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerativa, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico, y Shigellosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos, incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades virales, incluyendo infección aguda por hepatitis (incluyendo hepatitis A, hepatitis B, y hepatitis C), infección por VIH, y retinitis

por CMV, SIDA, SARS, ARC, o malignidad, y herpes; embolia. isquemia de miocardio, isquemia en ataques cardiacos con embolia, hiposia de órganos, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, acumulación de plaquetas inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, y condiciones asociadas con la sintasa-2 de endoperoxidasa de prostaglandina.

112. Un método para inhibir la expresión de las proteínas pro-inflamatorias inducibles, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 105.

113. El método de la reivindicación 112, en donde la proteína pro-inflamatoria inducible es la sintasa-2 de endoperóxido de prostaglandina (PGHS-2), también referida como ciclo-oxigenasa-2 (COX-2).

114. Un método de tratamiento, prevención, o disminución de uno o más síntomas de las enfermedades o trastornos asociados con proteínas pro-inflamatorias inducibles, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 105.

115. El método de la reivindicación 114, en donde la enfermedad o el trastorno se selecciona a partir de edema, analgesia, fiebre, dolor, dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer, dolor dental, y dolor por

artritis.

116. El método de la reivindicación 110, en donde la infección viral es una infección viral veterinaria.

117. El método de la reivindicación 116, en donde la infección viral veterinaria es infección por lentivirus, virus de anemia infecciosa equina; infección por retrovirus, virus de inmunodeficiencia felino, virus de inmunodeficiencia bovino, y virus de inmunodeficiencia canino.

118. Un método de tratamiento, prevención, o disminución de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno mediado por citoquina, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 105.

119. El método de cualquiera de las reivindicaciones 109 a 118, el cual comprende además administrar un corticosteroide, rolipram, calfostina, un CSAID, una imidazo-[1,2-A]-quinoxalina 4-sustituida, interleucina-10, un glucocorticoide, un salicilato, óxido nítrico, un inmunosupresor, un inhibidor de translocación nuclear, desoxi-espergualina (DSG); un fármaco anti-inflamatorio no esteroidal (NSAID), ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib; un esteroide, prednisona, dexametasona; un agente antiviral, abacavir; un agente antiproliferativo, metotrexato, leflunomida, FK506; un fármaco citotóxico, azatioprina, ciclofosfamida, un inhibidor de TNFα, tenidap, un

anticuerpo anti-TNF, un receptor de TNF soluble, y rapamicina, o sus derivados.

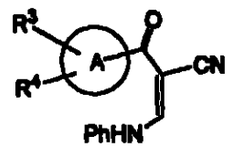
120. La composición farmacéutica de la reivindicación 106 ó de la reivindicación 107, la cual comprende además uno o más de los siguientes: corticosteroide, rolipram, calfostina, un CSAID, una imidazo-[1,2-A]-quinoxalina 4-sustituida, interleucina-10, un glucocorticoide, un salicilato, óxido nítrico, un inmunosupresor, un inhibidor de translocación nuclear, desoxi-espergualina (DSG); un fármaco anti-inflamatorio no esteroidal (NSAID), ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib; un esteroide, prednisona, dexametasona; un agente antiviral, abacavir; un agente antiproliferativo, metotrexato, leflunomida, FK506; un fármaco citotóxico, azatioprina, ciclofosfamida, un inhibidor de TNFα, tenidap, un anticuerpo anti-TNF, un receptor de TNF soluble, y rapamicina, o sus derivados.

121. Un método para inhibir una quinasa p38, el cual comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 105.

122. El método de la reivindicación 121, en donde la quinasa es quinasa p38α ó quinasa p38β.

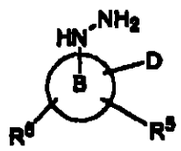
123. Un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 18, el cual comprende los pasos (i) y (iii)-(vi), o los pasos (ii)-(vi), como sigue:

(i) hacer reaccionar un 2-ceto-3-fenil-amino-acrilonitrilo de la Fórmula 1:



1

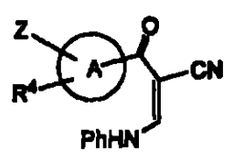
con una hidrazina de la Fórmula 2:



2

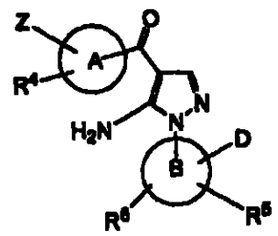
para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I), en donde R^1 es hidrógeno; o

(ii) hacer reaccionar un ceto-3-fenil-amino-acrilonitrilo de la Fórmula 3:



3

en donde Z es hidroxilo, nitro, o halógeno, con una hidrazina de la Fórmula 2, para proporcionar un compuesto de la Fórmula 4:



4

seguido por la conversión del grupo Z hasta el grupo R^3 deseado, para proporcionar un compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es hidrógeno;

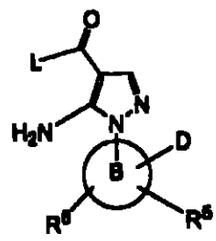
(iii) opcionalmente modificar cualquiera de los grupos R^1, R^3, R', R^5, ó R^6;

(iv) opcionalmente convertir el compuesto de la Fórmula (I) preparado en los pasos (i), (ii), ó (iii) anteriores, hasta la sal de adición de ácido correspondiente, mediante su tratamiento con un ácido;

(v) opcionalmente convertir el compuesto de la Fórmula (I) preparado en los pasos (i), (ii), ó (iii) anteriores, hasta la base libre correspondiente, mediante su tratamiento con una base; y

(vi) opcionalmente separar una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de la Fórmula (I) preparado en los pasos (i)-(v) anteriores, para dar un solo estereoisómero.

124. Un proceso para la preparación de un compuesto de la reivindicación 18, cuyo proceso involucra hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula 5:



5

en donde L es un grupo saliente, bajo condiciones de reacción de desplazamiento organometálico, con un reactivo organometálico de la Fórmula:



10

en donde m es una fracción metálica, para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I), en donde R^1 es hidrógeno;

(ii) opcionalmente modificar cualquiera de los grupos R^1, R^3, R^4, R^5, ó R^6;

(iii) opcionalmente convertir el compuesto de la Fórmula (I) preparado en los pasos (i) ó (ii) anteriores, hasta la sal de adición de ácido correspondiente, mediante su tratamiento con un ácido;

(iv) opcionalmente convertir el compuesto de la Fórmula (I) preparado en los pasos (i) ó (ii) anteriores, hasta la base libre correspondiente, mediante su tratamiento con una base; y

(v) opcionalmente separar una mezcla de estereoisómeros del compuesto preparado en los pasos (i) ó

(iv) anteriores, para dar un solo estereoisómero.

125. Un compuesto preparado mediante el proceso de la reivindicación 123 ó de la reivindicación 124.

126. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 105, cuando se utiliza en el tratamiento, la prevención, o la disminución de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno mediado por la quinasa p38.

127. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 105, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la prevención, o la disminución de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno mediado por la quinasa p38.

128. Un método para mediar la respuesta de citoquina, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 105.

129. El método de la reivindicación 116, en donde la respuesta de citoquina es inducida por la actividad de la quinasa p38.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
3 February 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/009973 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 231/38, 405/10, 233/88, A61K 31/415, A61P 29/00

(21) International Application Number:
PCT/US2004/020384

(22) International Filing Date: 24 June 2004 (24.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:

60/483,428	26 June 2003 (26.06.2003)	US
60/499,054	29 August 2003 (29.08.2003)	US
60/560,481	7 April 2004 (07.04.2004)	US

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier applications:

US	60/483,428 (CON)
Filed on	26 June 2003 (26.06.2003)
US	60/499,054 (CON)
Filed on	29 August 2003 (29.08.2003)
US	60/560,481 (CON)
Filed on	7 April 2004 (07.04.2004)

(71) Applicant (*for all designated States except US*): TRIAD THERAPEUTICS, INC. [US/US]; 9381 Judicial Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): FRYSZMAN, Olga, M. [US/US]; 11274 Ganesta Road, San Diego, CA 92126 (US). LANG, Hongyuan [US/US]; 13798 Kerry Lane, San Diego, CA 92130 (US). LAN, Jiong [CN/US]; 10971 Caminito Alvarez, San Diego, CA 92126 (US). CHANG, Edcon [US/US]; 10616 Brookhollow Court, San Diego, CA 92126 (US). FANG, Yunfeng [CN/US]; 12029 World Trade Drive, Unit 4, San Diego, CA 92128 (US).

(74) Agents: RIEGER, Dale, L. et al.; Fish & Richardson P.C., 12390 El Camino Real, San Diego, CA 92130 (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, 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).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (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 patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (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 patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations 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,*

[Continued on next page]

(54) Title: 5-MEMBERED HETEROCYCLE-BASED P38 KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: Provided are 5-membered heterocycle-based p38 kinase inhibitors. Further provided are pyrazole and imidazole-based p38 kinase, including p38α and p38β kinase, inhibitors. Pharmaceutical compositions containing the compounds are also provided. Methods of use of the compounds and compositions are also provided, including method of treatment, prevention, or amelioration of one or more symptoms of p38 kinase mediated diseases and disorders, including, but not limited to, inflammatory diseases and disorders.

WO 2005/009973 A1

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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (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 patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (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 patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

Published:

— *with international search report*

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
P JS2004/020384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D231/38 C07D405/10 C07D233/88 C07D401/06 A61K31/415 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/21591 A (HOFFMANN LA ROCHE) 29 March 2001 (2001-03-29) the whole document	1-129
Y	WO 99/57101 A (HOFFMANN LA ROCHE) 11 November 1999 (1999-11-11) cited in the application the whole document	1-129
A	WO 03/032987 A (ANGELL RICHARD MARTYN ; COCKERILL GEORGE STUART (GB); WALKER ANN LOUIS) 24 April 2003 (2003-04-24) cited in the application	1-129

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority 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	Date of mailing of the international search report
8 October 2004	15/10/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Lauro, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

International Application No
F US2004/020384

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BOEHM J C ET AL: "New inhibitors of p38 kinase" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 10, no. 1, 2000, pages 25-37, XP002259248 ISSN: 1354-3776 the whole document	1-129

1

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

3256

International Application No
P JS2004/020384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D231/38 C07D405/10 C07D233/88 C07D401/06 A61K31/415 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/21591 A (HOFFMANN LA ROCHE) 29 March 2001 (2001-03-29) the whole document	1-129
Y	WO 99/57101 A (HOFFMANN LA ROCHE) 11 November 1999 (1999-11-11) cited in the application the whole document	1-129
A	WO 03/032987 A (ANGELL RICHARD MARTYN ; COCKERILL GEORGE STUART (GB); WALKER ANN LOUIS) 24 April 2003 (2003-04-24) cited in the application	1-129

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority 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	Date of mailing of the international search report
8 October 2004	15/10/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Lauro, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

International Application No
F US2004/020384

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BOEHM J C ET AL: "New inhibitors of p38 kinase" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 10, no. 1, 2000, pages 25-37, XP002259248 ISSN: 1354-3776 the whole document	1-129

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
US2004/020384

323

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0121591	A	29-03-2001	US	6316466 B1	13-11-2001
			AU	7655800 A	24-04-2001
			BR	0014225 A	21-05-2002
			CA	2385447 A1	29-03-2001
			WO	0121591 A1	29-03-2001
			EP	1218346 A1	03-07-2002
			JP	2003509495 T	11-03-2003
			TR	200200778 T2	21-06-2002
			US	2002103245 A1	01-08-2002
			ZA	200201559 A	26-05-2003
WO 9957101	A	11-11-1999	AU	765030 B2	04-09-2003
			AU	4034899 A	23-11-1999
			BR	9911013 A	06-02-2001
			CA	2329065 A1	11-11-1999
			CN	1300282 T	20-06-2001
			WO	9957101 A1	11-11-1999
			EP	1075467 A1	14-02-2001
			HR	20000724 A1	30-06-2001
			HU	0101581 A2	28-03-2002
			ID	27535 A	12-04-2001
			JP	2002513784 T	14-05-2002
			NO	20005535 A	02-11-2000
			NZ	507558 A	29-08-2003
			PL	344004 A1	10-09-2001
			TR	200003256 T2	20-04-2001
			US	2002156114 A1	24-10-2002
			US	2003018051 A1	23-01-2003
			US	6376527 B1	23-04-2002
			US	6316466 B1	13-11-2001
			US	2002103245 A1	01-08-2002
			ZA	200006272 A	04-02-2002
WO 03032987	A	24-04-2003	WO	03032987 A1	24-04-2003
			EP	1435950 A1	14-07-2004

Corporate Intellectual Property
- 4. Juli 2005
AP | M/D | F/L | PS | Copy

PATENT COOPERATION TREATY

330
324

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

LEON, Susanna
Novartis International AG
Lichtstrasse 35
CH-4056 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year)	
30 June 2005 (30.06.2005)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
BP/G-34055A/TTI	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/US2004/020384	24 June 2004 (24.06.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [ ] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
TRIAD THERAPEUCTICS, INC. 9381 Judicial Drive San Diego, CA 92121 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[X] the person [ ] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
NOVARTIS PHARMA AG Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel Switzerland	CH	CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
Following the assignment, please also take note of the address for correspondence as indicated in the addressee box above.

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[X] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Diana NISSEN (Fax 338 8270)
Facsimile No. (41-22) 338.71.30	Telephone No. (41-22) 338 8054

331
325

PATENT ASSIGNMENT

This PATENT ASSIGNMENT is dated as of December 3, 2004 by and between Triad Therapeutics, Inc., a corporation organized under the laws of the State of California ("Assignor"), and Novartis Pharma AG, a company organized under the laws of Switzerland ("Assignee").

WHEREAS, Assignor is the owner of the patents and/or patent applications set forth on Schedule A attached hereto (the "Patents");

WHEREAS, Assignee is desirous of acquiring the Patents; and

NOW THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, the parties hereby agree as follows:

1. Assignor does hereby sell, transfer, convey and assign to Assignee Assignor's entire right, title and interest in and to the Patents, in the United States and all jurisdictions outside the United States, including the right to apply for letters patent in any and all such jurisdictions based on said Patents, and including all divisional, renewal, substitute, continuation, continuation-in-part (whereby all of the subject matter covered by such continuation-in-part is based on an invention conceived or otherwise owned or controlled by Assignee), reexamination, reissue, extension and convention patents or patent applications based in whole or in part upon said Patents, and any and all letters patent that may issue thereon, in any and all such jurisdictions, to the full end of the term or terms for which said letters patent may be issued, and every priority right that is or may be predicated upon or arise from the foregoing, the same to be held and enjoyed by Assignee for its own use and benefit and for the use and benefit of its successors and assigns, to be used as fully and entirely as said rights would have been held and enjoyed by Assignor if this assignment had not been made.

2. Assignor hereby authorizes the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States and other empowered officials of the United States Patent and Trademark Office, and/or the appropriate empowered officials in relevant jurisdictions outside the United States, to record the transfer of the Patents to Assignee as assignee of Assignor's entire, right, title and interest therein and thereto, and to issue to Assignee all letters patent and other items referred to above which may issue with respect to the Patents, in accordance with this Patent Assignment.

3. Assignor covenants and agrees that it will, upon the reasonable request of Assignee, execute and deliver, or cause to be executed or delivered, any and all documents provided by Assignee that may be necessary or desirable to transfer to Assignee, its successors or other legal representative, the Assignor's right, title and interest in and to the Patents.

4. ASSIGNEE ACCEPTS THIS PATENT ASSIGNMENT WITH THE UNDERSTANDING THAT, EXCEPT TO THE EXTENT SET FORTH IN THE ASSET PURCHASE AGREEMENT, DATED AS OF NOVEMBER 23, 2004, BETWEEN ASSIGNOR AND ASSIGNEE, ASSIGNOR EXPRESSLY DISCLAIMS ANY WARRANTY OR UNDERTAKING, WHETHER EXPRESS OR IMPLIED, THAT THE PATENTS AND

INVENTIONS ASSIGNED HEREIN ARE VALID, ENFORCEABLE OR USEFUL FOR ANY PARTICULAR PURPOSE.

5. This Patent Assignment may be executed in one or more counterparts, all of which shall be considered one and the same assignment and shall become effective when one or more counterparts have been signed by each of the parties and delivered to the other party, it being understood that the parties need not sign the same counterpart.

6. This Patent Assignment shall be governed by Delaware law, except with respect to conflict of law provisions.

(Signature Page Follows)

IN WITNESS WHEREOF, each party has caused its proper officer to execute this Patent Assignment effective as of the date first above written.

ASSIGNOR:

TRIAD THERAPEUTICS, INC.

SM Coutts

By: Stephen M. Coutts
Title: President

Sworn to me this 1st day of December, 2004.

CYNTHIA A. YOUNG
Commission # 1324886
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Oct 9, 2005

Cynthia A. Young
Notary Public

ASSIGNEE:

NOVARTIS PHARMA AG

By: Nicholas Franco
Title: Global Head BD & L Primary Care

NOVARTIS PHARMA AG

By: Jennifer D. Brenner
Title: Senior Legal Counsel

IN WITNESS WHEREOF, each party has caused its proper officer to execute this Patent Assignment effective as of the date first above written.

ASSIGNOR:

TRIAD THERAPEUTICS, INC.

_____
By: Stephen M. Coutts
Title: President

Sworn to me this ____ day of _____, 2004.

_____
Notary Public

ASSIGNEE:

NOVARTIS PHARMA AG

_____
By: Nicholas Franco
Title: Global Head BD & L Primary Care

NOVARTIS PHARMA AG

_____
By: Jennifer D. Brenner
Title: Senior Legal Counsel

SCHEDULE A

THE PATENTS

Internal Docket Number[1]	Type of application - Country	Inventor(s)	Title	Serial Number	Date Filed	Exemplary Compounds
002P01	Provisional - US	FRYSZMAN, OLGA M.	PYRAZOLE-BASED P38 INHIBITORS	60/483,428	06/26/2003	Pyrazoles Imidazoles
002P02	Provisional - US	FRYSZMAN, OLGA; LANG, HENGYUAN; LAN, JIONG	5-MEMBERED HETEROCYCLE-BASED p38 KINASE INHIBITORS	60/499,054	08/29/2003	Pyrazoles Imidazoles
002P03	Provisional - US	FRYSZMAN, OLGA; LANG, HENGYUAN; LAN, JIONG CHANG, EDCON FANG, YUNFENG	5-MEMBERED HETEROCYCLE-BASED p38 KINASE INHIBITORS	60/560,481	04/07/2004	Pyrazoles Imidazoles
002001	Utility - US	FRYSZMAN, OLGA; LANG, HENGYUAN; LAN, JIONG CHANG, EDCON FANG, YUNFENG	5-MEMBERED HETEROCYCLE-BASED p38 KINASE INHIBITORS	10/877,534	6/24/04	Pyrazoles Imidazoles

[1] Internal reference numbers at Triad's patent counsel are preceded by "17104-", which is the client number for Triad.

Internal Docket Number[1]	Type of application - Country	Inventor(s)	Title	Serial Number	Date Filed	Exemplary Compounds
002WO1	Utility – International PCT	FRYSZMAN, OLGA; LANG, HENGYUAN; LAN, JIONG CHANG, EDCON FANG, YUNFENG	5-MEMBERED HETEROCYCLE-BASED p38 KINASE INHIBITORS	PCT/US04/20384	6/24/04	Pyrazoles Imidazoles
002TW1	Utility – Taiwan	FRYSZMAN, OLGA; LANG, HENGYUAN; LAN, JIONG CHANG, EDCON FANG, YUNFENG	5-MEMBERED HETEROCYCLE-BASED p38 KINASE INHIBITORS	93118259	6/24/04	Pyrazoles Imidazoles
002MY1	Utility - Malaysia	FRYSZMAN, OLGA; LANG, HENGYUAN; LAN, JIONG CHANG, EDCON FANG, YUNFENG	5-MEMBERED HETEROCYCLE-BASED p38 KINASE INHIBITORS	PI 20042496	6/24/04	Pyrazoles Imidazoles
003P01	Provisional - US	LANG, HENGYUAN; LAN, JIONG; FANG, YUNFENG;	p-38 KINASE INHIBITORS	60/490,096	07/25/2003	Biphenyls
003001	Utility – US	LANG, HENGYUAN; LAN, JIONG; FANG, YUNFENG;	p-38 KINASE INHIBITORS	10/898,581	07/23/04	Biphenyls
003WO1	Utility – International PCT	LANG, HENGYUAN; LAN, JIONG; FANG, YUNFENG;	p-38 KINASE INHIBITORS	PCT/US2004/023726	07/23/04	Biphenyls
005P01	Provisional - US	DONG, QING	P-38 INHIBITORS	60/475,662	06/03/2003	Aminothiazoles

331

Internal Docket Number[1]	Type of application - Country	Inventor(s)	Title	Serial Number	Date Filed	Exemplary Compounds
005P02	Provisional - US	DONG, QING; PIERRE, FABRICE; WANG, JIANQIANG	P-38 INHIBITORS	60/531,541	12/19/2003	Aminothiazoles
005U01	Utility – US	DONG, QING; PIERRE, FABRICE; WANG, JIANQIANG	P-38 INHIBITORS	10/860,768	6/2/2004	Aminothiazoles
005WO1	Utility – International PCT	DONG, QING; PIERRE, FABRICE; WANG, JIANQIANG	P-38 INHIBITORS	PCT/US2004/017580	6/2/2004	Aminothiazoles
006P01	Provisional - US	DONG, QING; WANG, JIANQIANG; LANG, HENGYUAN; LAN, JIONG	BICYCLIC HETEROCYCLIC P-38 KINASE INHIBITORS	60/532,529	12/23/2003	Purines
006P02	Provisional - US	DONG, QING; WANG, JIANQIANG; LANG, HENGYUAN; LAN, JIONG	BICYCLIC HETEROCYCLIC P-38 KINASE INHIBITORS	60/575,113	5/28/2004	Purines
007P01	Provisional – US	DONG;QING	INHIBITORS OF c-JUN N TERMINAL KINASES (JNK) AND P-38 KINASES	60/622,519	10/26/2004	Pyrrolotriazines

338

332

For true photocopy of the original document

BASEL, Switzerland, this 4th (fourth) day of May 2005 (twothousandandfive).

Dr. P. Gloor
Notar

Leg.Prot.Nr.: 138 **/2005**

339

333

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
TCP
NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92bis.1 del TCP e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

De la OFICINA INTERNACIONAL:

Para:
LEON, SUSANNA
Novartis International AG
Lichtstrasse 35
CH-4056 Basilea
Suiza.

Fecha de envío por correo (día/mes/año):
30 de junio de 2005 (30.06.2005)

Referencia de expediente del solicitante o agente:
BP/G-34055A/TTI

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/020384

Fecha de presentación internacional (día/mes/año):
24 de junio de 2004 (24.06.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro con respecto a:
(X) el solicitante.
( ) el inventor.
( ) el agente.
( ) el representante general.

Nombre y Dirección:
TRIAD THERAPEUCTICS, INC.
9381 Judicial Drive
San Diego, CA 92121
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad: US

País de Residencia: US

Teléfono No.

Facsímil No.

Teleimpresor No.

2. La Oficina Internacional notifica mediante la presente que se ha registrado el siguiente cambio con respecto a:
(X) la persona.
( ) el nombre.
( ) la dirección.
( ) la nacionalidad.
( ) la residencia.

Nombre y Dirección:
NOVARTIS PHARMA AG
Lichtstrasse 35
CH-4056 Basilea
Suiza.

País de Nacionalidad: CH

País de Residencia: CH

Teléfono No.

Facsímil No.

Teleimpresor No.

3. Otras observaciones, si son necesarias:
En seguida de la cesión, por favor también tome nota de la dirección para correspondencia como se indica en el recuadro del destinatario anterior.

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:
(X) la Oficina receptora.
( ) la Autoridad de Búsqueda Internacional.
( ) la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional.
(X) las Oficinas designadas concernidas.
( ) las Oficinas elegidas concernidas.
( ) otra:

La Oficina Internacional de OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20, Suiza
Facsímil No. (41-22) 338.71.30

Funcionario autorizado
Diana NISSEN (Fax 338 8270)

Teléfono No. (41-22) 338 8054

Forma PCT/IB/306 (Marzo de 1994).

Arthur Canonica
CIP Administrator

Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 32 29
Fax: +41 61 322 75 32

340
335
334

NOVARTIS

WIPO
Organisation Mondiale
de la Propriete Intellectuelle
PCT Receiving Office Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genf 20

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

November 2, 2005

International Patent Application
No. PCT/US04/20384 (Publ. No. WO2005/00997) - Case BP/G-34055A/TTI
No. PCT/US04/23726 (Publ. No. WO2005/01224) - Case BP/G-34056A/TTI
No. PCT/US04/17580 (Publ. No. WO2005/00029) - Case BP/G-34057A/TTI
No. PCT/US2004/043682 (Publ. No. WO2005/063766) Case BP/G-34060A/TTI

Ladies and Gentlemen

We herewith assign these four International Patent Applications mentioned above from **Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel** to

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Switzerland

Yours very truly
Novartis Pharma AG

Peter De Weerd

Dr. Peter de Weerd
Administrative Professional

A. Lachat

Antoinette Lachat
Trademark Advisor,Spec.Business, Library

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05007013 00000000 Folios: 342 343
Fecha (AMD) 2006-01-26 14:02:41
Tramite : 811 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

335

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ 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 Bogotá 26 de 2006

345

336

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 06 - 7013 .

Fecha: 02 de marzo de 2006 .

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Abril de 1997 ,
del folio 90.643 al folio 90.650 del
libro de Protocolo No. 311 , obra el
poder Nl 17398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza al doctor
Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio Escobar Uribe
.

Facultad para desistir y sustituir si .

Revisado 202027 .

344.

351

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	6 7013
	Solicitud internacional	US2004/020384
	Fecha inicio fase nacional	26/01/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3354

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 MAR. 2006
jramos