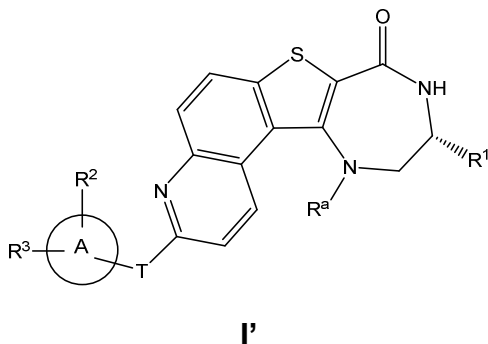


REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de la fórmula I':



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

el Anillo A es fenilo o un anillo heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–3 nitrógenos o un anillo heteroaromático bicíclico enlazado o fusionado de 8–14 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

T es un resto bivalente seleccionado de $-\text{N}(\text{R})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{Si}(\text{R}^4)_2-$,

$-\text{P}(\text{R}^5)-$, $-\text{P}(\text{O})_2-$ o una cadena hidrocarbonada bivalente saturada lineal o ramificada de 1–3 miembros, en donde la cadena hidrocarbonada es sustituida opcionalmente por oxo u $-\text{OR}$;

cada R es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno son tomados en conjunto con el nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^a es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^1 es R ó $-(CH_2)_pR^x$;

p es 0, 1, 2 ó 3;

R^x es $-CN$, $-NO_2$, halógeno, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-SO_2N(R)_2$ o $-N(R)SO_2$;

R^2 es halógeno, $-CN$, $-SR^y$, $-S(O)R^y$, $-SO_2R^y$, $-OSO_2R^y$, $-OC(O)R^y$ u $-OP(O)_2OR^y$;

cada R^y es seleccionado, de modo independiente, de alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-CN$, $-NO_2$, halógeno, $-OR$, $-N(R)_2$,

$-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-Cy$, $-C(O)N(R)-Cy$, $-C(O)-Cy$, $-O-Cy$, $-O-(CH_2)_n-Cy$, $-(CH_2)_n-O-Cy$, $-(CH_2)_mN(R)_2$, $-(CH_2)_mOR$, $-N(R)-Cy$, $-N(R)-(CH_2)_n-Cy$, $-(CH_2)_n-N(R)-Cy$, o $-(CH_2)_m-Cy$;

cada R^4 es, de modo independiente, hidrógeno, $-O$, alifático C_{1-6} , fenilo, o anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

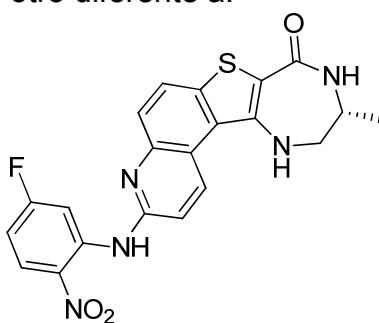
cada R^5 es, de modo independiente, $-OR$, alifático C_{1-6} , fenilo o un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada m y n es, de modo independiente, 0–4; y

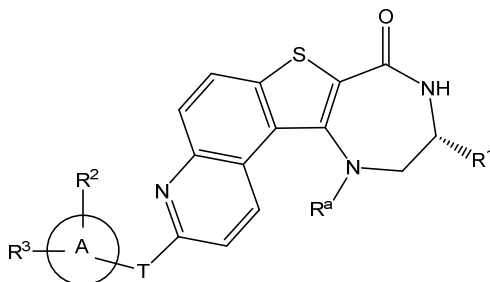
cada Cy es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo carbocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico de 3–9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tienen 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico bicíclico de 7–12 miembros

saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente o un anillo heterocíclico
bicíclico de 6–12 miembros saturado o parcialmente insaturado, fusionado o en
puente que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de
nitrógeno, oxígeno y azufre

en donde dicho compuesto es otro diferente a:



2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde T es –N(R)–, –O– o –S–.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde T es –NH– u –O–.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde T es –NH–.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es R, –CH₂OR o –CH₂N(R)₂.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es metilo, –CH₂OCH₃ o –CH₂NH₂.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R¹ es metilo.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula I,



I

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

El Anillo A es fenilo o un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 nitrógenos;

T es un resto bivalente seleccionado de $-N(R)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-C(S)-$, $-Si(R^4)_2-$, $-P(R^5)-$, $-P(O)_2-$ o una cadena hidrocarbonada bivalente saturada lineal o ramificada de 1–3 miembros, en donde la cadena hidrocarbonada es sustituida opcionalmente por oxo u $-OR$;

cada R es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno son tomados en conjunto con el nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^a es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^1 es R ó $-(CH_2)_pR^x$;

p es 0, 1, 2 ó 3;

R^x es $-CN$, $-NO_2$, halógeno, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-SO_2N(R)_2$ ó $-N(R)SO_2$;

R^2 es halógeno, $-CN$, $-SR^y$, $-S(O)R^y$, $-SO_2R^y$, $-OSO_2R^y$, $-OC(O)R^y$ u $-OP(O)_2OR^y$;

cada R^y es seleccionado, de modo independiente, de alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-CN$, $-NO_2$, halógeno, $-OR$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-Cy$, $-C(O)N(R)-Cy$, $-C(O)-Cy$, $-O-Cy$, $-O-(CH_2)_n-Cy$, $-(CH_2)_n-O-Cy$, $-N(R)-Cy$, $-N(R)-(CH_2)_n-Cy$, $-(CH_2)_n-N(R)-Cy$, o $-(CH_2)_m-Cy$;

cada R^4 es, de modo independiente, hidrógeno, $-O$, alifático C_{1-6} , fenilo o un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R⁵ es, de modo independiente, -OR, alifático C₁₋₆, fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada m y n es, de modo independiente, 0-4; y

cada Cy es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo monocíclico carbocíclico de 3-9 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico de 3-9 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo bicíclico carbocíclico de 7-12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente o un anillo bicíclico heterocíclico de 7-12 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado o en puente que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el Anillo A es fenilo y R³ es seleccionado de -CN, -NO₂, halógeno, -C(O)N(R)₂, -C(O)OR, -Cy, -C(O)N(R)-Cy o -C(O)-Cy.

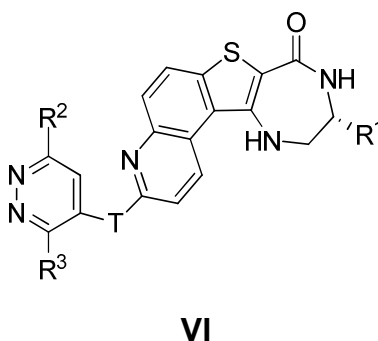
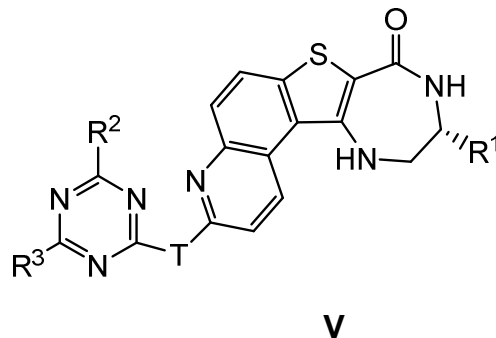
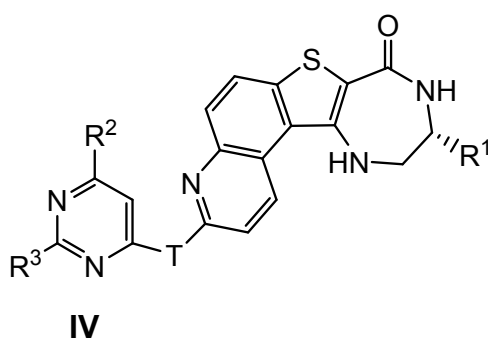
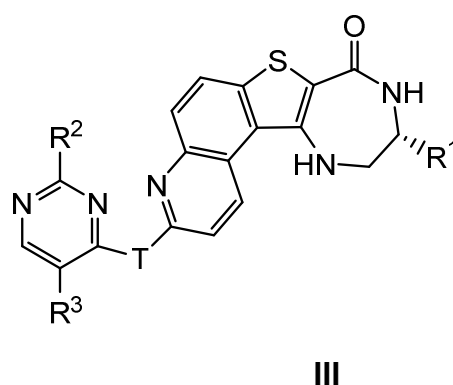
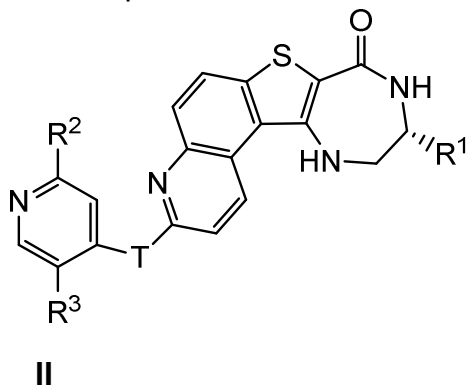
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el Anillo A es fenilo y R³ es seleccionado de -CN, -NO₂ o halógeno.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el Anillo A es fenilo y R³ son seleccionados de -CN o halógeno.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el Anillo A es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 nitrógenos.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el Anillo A es piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o triazinilo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho compuesto es cualquiera de la fórmula II, III, IV, V o VI:



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es halógeno.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R^2 es fluoro o cloro.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es $-SR^y$ ó $-SO_2R^y$.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R^2 es $-SCH_3$ ó $-SO_2CH_3$.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^3 es R, en donde R es hidrógeno.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^3 es R, en donde R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R^3 es seleccionado de $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ y $-CH_3$.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^3 es $-O$.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde R^3 es seleccionado de $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, y $-OCH_3$.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es halógeno, $-CN$, NO_2 , $-C(O)N(R)_2$ o $-C(O)OR$.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R^3 es halógeno, $-CN$ o NO_2 .

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde, R^3 es $-C(O)N(R)_2$ o $-C(O)OR$.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde R^3 es seleccionado de $-C(O)NH_2$, $-C(O)OCH_2CH_3$, y $-OC(O)CH_3$.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^3 es $-Cy$, $-(CH_2)_m-Cy$, $-C(O)N(R)-Cy$, $-C(O)-Cy$, $-OR$, $-O-Cy$, $-N(R)-Cy$, $-N(R)-(CH_2)_n-Cy$, $-(CH_2)_n-N(R)-Cy$ u $-O-(CH_2)_n-Cy$.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde cada $-Cy$ es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo carbocíclico de 3–7 miembros saturado o parcialmente insaturado.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde cada $-Cy$ es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo

heterocíclico de 4–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde cada –Cy es, de modo independiente, un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de oxetanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, piperazinilo y morfolinilo.

32. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

33. Un método para la inhibición de la actividad de quinasa MK2 o un mutante de la misma en una muestra biológica que comprende el paso de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

34. Un método para la inhibición de la actividad de quinasa MK2 o un mutante de la misma, en un paciente que comprende el paso de administrar a dicho paciente la composición de acuerdo con la reivindicación 32.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 34, en donde la actividad de quinasa MK2 o un mutante de la misma es inhibida de manera irreversible.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 35, en donde la actividad de quinasa MK2 o un mutante de la misma es inhibida de manera irreversible modificando de manera covalente Cys140 de MK2.

37. Un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por MK2 en un paciente que lo necesite, el cual comprende el paso de administrar a dicho paciente la composición de acuerdo con la reivindicación 32.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la enfermedad o trastorno mediado por MK2 es un trastorno autoinmune, un trastorno inflamatorio crónico o agudo, un trastorno autoinflamatorio, un trastorno fibrótico, un trastorno metabólico, una neoplasia o un trastorno cardiovascular o cerebrovascular.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la enfermedad o trastorno mediado por MK2 es un trastorno autoinmune, un trastorno inflamatorio crónico o agudo o un trastorno autoinflamatorio.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el trastorno autoinmune, el trastorno inflamatorio crónico o agudo y/o el trastorno autoinflamatorio es seleccionado del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias del intestino, colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis juvenil, artritis psoriática, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, síndromes periódicos vinculados a criopirina, síndrome Muckle–Wells, síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal, síndrome periódico vinculado al receptor de TNF, pancreatitis aguda y crónica, aterosclerosis, gota, espondilitis anquilosante, trastornos fibróticos, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar idiopática, nefropatía, sarcoidosis, escleroderma, anafilaxia, diabetes, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, retinopatía diabética, enfermedad de Still, vasculitis, sarcoidosis, inflamación pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo, degeneración macular seca y húmeda relacionada con la edad, síndromes hemolíticos autoinmunes, hepatitis inflamatoria y autoinmune, neuropatía autoinmune, insuficiencia ovárica autoinmune, orquitis autoinmune, trombocitopenia autoinmune, enfermedad autoinmune vinculada a implantes de silicona, síndrome de Sjogren, fiebre mediterránea familiar, lupus eritematoso sistémico, síndromes de vasculitis (por ejemplo, arteritis temporal, de Takayasu y de las células gigantes, enfermedad de Behçet o granulomatosis de Wegener), vitiligo, manifestación hematológica secundaria de enfermedades autoinmunes, anemias, autoinmunidad inducida por fármacos, tiroiditis de Hashimoto, hipofisitis, púrpura idiopática trombocítica, autoinmunidad inducida por metales, miastenia gravis, pénfigo, sordera autoinmune, enfermedad de Meniere, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndromes autoinmunes vinculados a HW,

enfermedad de Gullain–Barre, enfermedad de Addison, síndrome de antifosfolípidos, asma, dermatitis atópica, enfermedad celiaca, síndrome de Cushing, dermatomiositis, atrofia adrenal idiopática, trombocitopenia idiopática, síndrome de Kawasaki, Síndrome de Lambert–Eaton, anemia perniciosa, polinosis, poliarteritis nodosa, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, Síndrome de Raynaud, Síndrome de Reiter, policondritis recidivante, síndrome de Schmidt, tirotoxicosis, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, choque toxico inducido por exotoxina, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, glomerulonefritis, peritonitis, cistitis intersticial, inflamaciones inducidas por hiperoxia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), vasculitis, reacción de injerto contra anfitrión, enfermedad de injerto contra anfitrión, rechazos de aloinjertos, rechazo agudo a aloinjerto, rechazo crónico a aloinjerto, rechazo temprano a trasplante, rechazo agudo a aloinjerto, lesión de reperusión, dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, fibromialgia, infecciones crónicas, meningitis, encefalitis, miocarditis, gingivitis, trauma posterior a cirugía, lesiones de tejidos, lesiones cerebrales traumáticas, enterocolitis, sinusitis, uveítis, inflamación ocular, neuritis óptica, úlceras gástricas, esofagitis, peritonitis, periodontitis, dermatomiositis, gastritis, miositis, polimialgia, neumonía y bronquitis.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la enfermedad o trastorno mediado por MK2 es un trastorno fibrótico.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el trastorno fibrótico es seleccionado del grupo que consiste en esclerosis/escleroderma sistémica, nefritis por lupus, enfermedad del tejido conectivo, curación de heridas, cicatriz quirúrgica, lesión de médula espinal, cicatriz del SNC, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome del distrés respiratorio en el adulto, lesión pulmonar aguda, lesión pulmonar inducida por fármaco, glomerulonefritis, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis del tracto alimentario o gastrointestinal,

fibrosis renal, fibrosis hepática o biliar, fibrosis del hígado, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis, carcinoma hepatocelular, cirrosis, cirrosis biliar primaria, cirrosis debido a enfermedad del hígado graso, esteatosis alcohólica y no alcohólica, fibrosis inducida por radiación, fibrosis de cabeza y cuello, fibrosis gastrointestinal, fibrosis pulmonar, colangitis esclerosante primaria, reestenosis, fibrosis cardíaca, fibrosis endomiocárdica, fibrosis atrial, cicatriz oftálmica, fibroesclerosis, cáncer fibrótico, fibroides, fibroma, fibroadenomas, fibrosarcomas, arteriopatía por trasplante, queloide, fibrosis mediastinal, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis masiva progresiva y fibrosis sistémica nefrogénica.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la enfermedad o trastorno mediado por MK2 es un trastorno metabólico.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el trastorno metabólico es seleccionado del grupo que consiste en obesidad, resistencia a esteroides, intolerancia a la glucosa y síndrome metabólico.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la enfermedad o trastorno mediado por MK2 es una neoplasia.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 45, en donde la neoplasia es seleccionada del grupo que consiste en trastornos de angiogénesis, mieloma múltiple, leucemias, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda y crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia promielocítica, linfomas, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de las células del manto, linfoma de las células pilosas, linfoma de Burkitt, tumores del mastocito, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no Hodgkin, síndrome mielodisplásicos, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma; astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwannomas, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular tiroideo, sarcoma de Kaposi, melanoma, teratoma, rabdomiosarcoma, trastornos óseos y metastásicos, cáncer del hueso, boca/faringe, esófago, laringe,

estómago, intestino, colon, recto, pulmón, hígado, páncreas, nervios, cerebro, cabeza y cuello, garganta, ovario, útero, próstata, testículos, vejiga, riñón, seno, vesícula biliar, cerviz, tiroides, próstata y piel, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer pulmonar de células pequeñas, glioma y glioblastoma multiforme.

47. El método de acuerdo con la reivindicación 38 en donde la enfermedad o trastorno mediado por MK2 es un trastorno cardiovascular o cerebrovascular.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 47, en donde el trastorno cardiovascular o cerebrovascular es seleccionado del grupo que consiste en aterosclerosis, reestenosis de una arteria coronaria ateroesclerótica, síndrome coronario agudo, infarto al miocardio, vasculopatía de aloinjerto cardiaco, accidente cerebro vascular, trastornos del sistema nervioso central con un componente inflamatorio o apoptótico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, isquemia neuronal y neuropatía periférica.